

Tartu Ülikool
Tervishoiu instituut

**Ravi alustavate teist tüüpi diabeedi haigete ravisoostumus Eestis
aastatel 2011 - 2013 Eesti Haigekassa retseptiandmete põhjal**

Magistritöö rahvatervishoius

Anneli Truhanov

Juhendajad: Heti Pisarev, MSc, TÜ biostatistika lektor
Dr. Alar Irs, TÜ kliinilise farmakoloogia lektor

Tartu 2014

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 30.05.2014 lubada magistritöö terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Raul-Allan Kiivet, PhD, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi juhataja.

Kaitsmine: 10.06.2014

Sisukord

Kasutatud lühendid	4
Lühikokkuvõte.....	5
1. Sissejuhatus.....	6
2. Kirjanduse ülevaade.....	7
2.1. Ravimite kasutamist iseloomustavad mõisted	7
2.2. Ravisoostumust mõjutavad tegurid	8
2.3. Ravisoostumuse hindamine.....	9
2.4. Ravisoostumuse parandamine.....	12
2.5. Diabeet	13
2.6. 2. tüüpi diabeedi ravi ja jälgimine.....	15
2.7. Ravisoostumus 2. tüüpi diabeedi korral	17
3. Eesmärgid	21
4. Materjal ja metoodika	22
4.1. Eesti Haigekassa (EHK) ravikindlustuse andmekogu	22
4.2. Uuringu objektid	22
4.3. Andmeanalüüs.....	23
5. Tulemused.....	25
5.1. Valimi kirjeldus.....	25
5.2. Ravimite tarvitamine.....	27
Kaasuvad ravimid	28
Üldine ravimikoormus.....	28
5.3. Ravisoostumus	29
6. Arutelu	31
7. Järeldused ja ettepanekud	36
8. Kasutatud kirjandus	38
Summary.....	42
Tänuavaldus.....	43
Elulugu.....	44

Kasutatud lühendid

ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i> , anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon
DM 2	<i>Diabetes mellitus type 2</i> , 2. tüüpi diabeet
EHK	Eesti Haigekassa
EHIF	<i>Estonian Health Insurance Fund</i>
HbA1c	glükosüleeritud hemoglobiin
IQR	<i>interquartile range</i> , kvartiilide vahe
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , madala tihendusega lipoproteiin
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i> , meditsiiniterminid, -märksõnad
OR	<i>odds ratio</i> , šansisuhe
PKS	perearsti kvaliteedisüsteem
RHK-10	rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon, 10. Versioon
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
Sd	<i>standard deviation</i> , standardhälve
UI	usaldusintervall, -vahemik
WHO	<i>World Health Organization</i> , Maailma Terviseorganisatsioon

Lühikokkuvõte

Käesolevas uurimistöös uuriti ravi alustavate Eesti 2. tüüpi diabeedi haigete ravisoostumust Eesti Haigekassa (EHK) ravikindlustuse andmekogu andmete põhjal perioodil 2011-2013. Autori eesmärgiks oli välja selgitada 2. tüüpi diabeedi (DM 2) haigete ravisoostumus ja sellega seotud tegurid.

Töö andmed pärinesid EHK ravikindlustuse andmekogu raviarvetelt ja retseptidelt. Uuringusse kaasati 3210 DM 2 tabletravi alustanud isiku andmed, kellest 1198 olid mehed ja 2012 naised. Ravisoostumuse hindamiseks kasutati toimeaine metformiini retsepte. Ravisoostumust hinnati kahel meetodil. Esmalt välja ostetud metformiini retseptide arvu hinnates (miinimumkorduste mudel) ning teisena arsti poolt välja kirjutatud metformiini annusega kaetud päevade osakaalu meetodil. Mõlema meetodi korral väljendati ravisoostumust dihhotoomse tunnuseks, kus $\geq 80\%$ oli defineeritud kui hea ravisoostumus ja $< 80\%$ halb ravisoostumus. Ravisoostumuse ja EHK andmebaasist kättesaadavate demograafiliste näitajate ja teiste tunnuste vahelist seost hinnati logistilise regressioonianalüüsi abil.

Ravisoostumuse hindamiseks jälgiti uuritavaid keskmiselt 963 päeva (SD 182,7; 3 kuni 1212). Miinimumkorduste mudelit kasutades oli hea ravisoostumus 25% (95% UI 23,70-26,70) uuritavatest ning ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodit kasutades oli hea ravisoostumus 31% (95% UI 29,18-32,38). Ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodil hinnatuna oli hea ravisoostumus seotud perearstide visiitide (13-18 korda: OR 1,74, 95% UI 1,00-3,03; 19-36 korda: OR 2,23, 95% UI 1,29-3,88; 37-65 korda: OR 3,22, 95% UI 1,55-6,68) ja endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiitidega jälgimisperioodi jooksul (1-3 korda: OR 1,52, 95% UI 1,27-1,82; 4-10 korda: OR 1,51, 95% UI 1,16-1,97; 11-29 korda: OR 1,72, 95% UI 1,03-2,87), teatud elukoha piirkondadega (Järva: OR 2,68, 95% UI 1,64-4,38; Lääne: OR 1,68, 95% UI 1,00-2,81; Pärnu: OR 1,49, 95% UI 1,09-2,05; Tartu: OR 1,35, 95% UI 1,04-1,75) ning suurema ravimkoormusega (4-6 toimeainet: OR 1,57, 95% UI 1,31-1,88; 7-9 toimeainet: OR 1,67, 95% UI 1,34-2,07; 10-22 toimeainet: OR 1,60, 95% UI 1,20-2,12).

1. Sissejuhatus

Farmakoepidemioloogia on teadus ravimite toimest ja kasutamisest suurel rahvastikurühmal. Farmakoepidemioloogia rakendab epidemioloogilisi uurimismeetodeid kliinilise farmakoloogia valdkonnas. Selline lähenemine võimaldab hinnata ravimite kõrvaltoimeid, koostoimeid, regionaalseid, riigi ja ülemaailmseid ravimite väljakirjutamise ja kasutamise suundumusi, erinevate haigusseisundite käsitlust, elustiili mõju farmakoloogilisele ravile jm aspekte. Üheks oluliseks farmakoepidemioloogia uurimissuunaks on ravisoostumus. (1)

Esimesed tõendid sellest, et patsiendid ei tarvita neile määratud ravi pärinevad Hippocrateselt (460-370 e. Kr.), kes hoiatas teisi arste selle eest, et patsiendid võivad ravimite tarvitamise kohta valetada (2). Arsti poolt ette nähtud ravimite vähene väljaostmine ja tarvitamine on püsiv ja kompleksne probleem, eriti krooniliste haiguste korral (3). Uuringutega on leitud, et kuni pooled patsiendid ei järgi neile määratud ravirežiime (4). Vähene ravisoostumus koormab tervishoiusüsteemi nii kliinilises kui ka majanduslikus tähenduses. Ravimite vähene tarvitamine toob endaga kaasa igal aastal 125 000 surma. USA-s põhjustab ravimite vähene tarvitamine hinnanguliselt 177 miljardi dollari ulatuses otseseid ja kaudseid kulusid aastas. (5)

Hoolimata mitmetest katsetest krooniliste haigustega patsientide ravimite tarvitamist parandada, on vaid üksikud neist olnud efektiivsed. Isegi väheste muutuste saavutamiseks on vaja kasutada kompleksseid meetodeid. (6) Cochrane ülevaates hinnati 93 katse efektiivsust 78 uuringu andmete põhjal ja leiti, et alla pooled sekkumistest parandasid ravimite tarvitamist statistiliselt olulisel määral ja 29 parandasid vähemalt ühte kliiniliselt olulist tulemusnäitajat. Enamus sekkumistest, mis olid efektiivsed pikaajsete ravirežiimide korral, koosnesid erinevate meetodite kombinatsioonidest ning isegi kõige efektiivsemad sekkumised ei viinud suurte muutusteni ravimite kasutamises. (7)

Diabeet on üheks selliseks krooniliseks haiguseks, mille korral peavad patsiendid veresuhkru eesmärkväärtuse saavutamiseks tarvitama üha suuremas koguses ravimeid, millele lisanduvad tüüpiliste diabeediga kaasnevate haigusseisundite, nagu hüperlipideemia ja hüpertensioon, ravimid. Eeltoodud põhjusel kujunevad diabeediga haigete ravirežiimid keerukateks ning nendest kinnipidamine võib olla raske. (8)

Diabeet on 10 sagedasema surmapõhjuse seas maailmas, põhjustades 2011. aastal 1,4 miljonit surma (9). Igal aastal diagnoositakse Eestis üle 6000 suhkrutõve esmashaigusjuhtu, millest enam kui 80% moodustab insuliinsõltumatu suhkrutõbi (2 tüüpi diabeet) (10). EHK poolt kompenseeritud suukaudseid suhkrutõve ravimeid ostsid 2012. aastal välja 50 204 ja 2013. aastal 52 020 kindlustatud isikut. Süstitavaid insuliini-rea preparaate osteti 2012. aastal

välja 15 327 ja 2013. aastal 15 550 kindlustatu poolt (11). Diabeet on kõige suurema kuluga diagnoosigrupp EHK ravimihüvitiste eelarves, haarates enda alla 2012. aastal 15% eelarvest ehk 14,5 miljonit eurot ning 2013. aastal 16% ehk 16,1 miljonit eurot (12).

2. Kirjanduse ülevaade

2.1. Ravimite kasutamist iseloomustavad mõisted

Teaduskirjanduses on samaaegselt kasutusel mitmed mõisted, mis iseloomustavad meditsiinilist nõustamist, ravimite väljakirjutamist ning nende õiget manustamist - inglise keeles *compliance*, *adherence*, *concordance* ja *persistence*. Sageli kasutatakse neid kui sünonüüme, kuid neil on arsti ja patsiendi vahelises suhtluses erinev tähendus.

Mõiste *patient compliance* võeti ametliku MeSH terminina kasutusele 1975. aastal USA Rahvusliku Meditsiiniaraamatukogu poolt (13). Sackett ja Haynes defineerisid 1976. aastal mõistet *compliance* kui määra, mille ulatuses patsiendi käitumine ühtib kliiniliste ettekirjutustega (14). Paternalistliku ja negatiivse alatooniga hakati 80-ndate lõpust *compliance* asemel üha enam kasutama mõistet *adherence*, kuna see iseloomustas pigem arsti ja patsiendi vahelist koostööd ning vähem patsiendi passiivset kuuletumist arsti ettekirjutustele (13). Nendest muutustest ajendatuna võeti Inglismaal kasutusele mõiste *concordance*, mis iseloomustab patsientide ja tervishoiutöötajate vastastikust suhtlemist raviprogrammi koostamisel, võttes arvesse patsientide ja tervishoiutöötajate erinevaid seisukohti ravi osas (15). Mõiste *persistence* iseloomustab aega ravi alustamisest kuni selle katkestamiseni (16).

Vrijens jt kohaselt on jõutud konsensusele, et mõisteid *compliance* ja *adherence* võib käsitleda samatähenduslikena ning nad tähistavad määra, mille ulatuses patsient tegutseb kooskõlas ravirežiimiga (ravimite manustamine, dieedi järgimine, elustiilimuudatuste läbiviimine), mis on saavutatud patsiendi ja tervishoiutöötaja vahelise konsensuse tulemusena (13).

Eestis puuduvad ühtsed seisukohad eelpool kirjeldatud ingliskeelsete mõistete osas. Irs A. kohaselt võib *compliance* tähistada ravisoostumuse nähtust üldisemalt, *adherence* ravirežiimi järgimise määra ning *persistence* ravirežiimi järgimise aega, kasutades mõiste *adherence* eestikeelse vastena “ravisoostumus” (17). Vorobjov S. ja Rahu M. on kasutanud mõiste *adherence* vastena “ravijärgimus” (18). Meditsiinisõnastikus, mis pärineb aastast

1996, on mõiste “ravisooustumus” inglisekeelseks vasteks *compliance* ning selle all mõistetakse patsiendi nõusolekut ettekirjutatud raviga ning tahet seda täita (19). Eesti Märksõnastikus on toodud mõiste ravisooustumus, mille inglisekeelseks vasteks on *compliance* (20). Rahvatervishoiu eesti-inglise seletavas sõnastikus nimetatud mõisted puuduvad (21). Mõistele *concordance* eestikeelset vastet ei leidu, kuid käesolevas magistritöös on see tõlgitud kui “ravikoostöö”. Tabelis 1 on kokkuvõtvalt toodud erinevad ravimite kasutamist iseloomustavad mõisted ja nende selgitused.

Tabel 1. Ravimite kasutamist iseloomustavad mõisted ja nende tähendused.

Mõiste	Selgitus
Ravisooustumus, ravijärgimus (<i>adherence, compliance</i>)	Määr (väljendatud protsendina), mille ulatuses patsient tegutseb kooskõlas ravirežiimiga (ravimite manustamine, dieedi järgimine, elustiilimuudatuste läbiviimine), mis on saavutatud patsiendi ja tervishoiutöötaja vahelise konsensuse tulemusena
Ravikoostöö (<i>concordance</i>)	Iseloomustab patsiendi ja tervishoiutöötaja vastastikust suhtlemist raviprogrammi koostamisel
Ravi kestvus, ravi järgmise aeg (<i>persistence</i>)	Aeg ravi alustamisest kuni selle katkestamiseni, sõltumata manustatud annuse vastavusest ettenähtule.

2.2. Ravisooustumust mõjutavad tegurid

Ravisooustumuse puhul on tegemist multidimensionaalse nähtusega, mida mõjutavad mitmed tegurid (1). Nendeks on patsientidest lähtuvad, sotsiaalmajanduslikud, tervishoiusüsteemi ja terviseseisundiga, ravi ning rahaga seonduvad mõjurid. Tabel 2 annab ülevaate erinevatest dimensioonidest, mis ravisooustumust mõjutavad.

Tabel 2. Ravisooustumust mõjutavad dimensioonid ja nende kirjeldus (22, 23).

Mõju dimensioonid	Kirjeldus
Patsiendispetsiifilised	<ul style="list-style-type: none"> - vähene teadlikkus haigusest ja ravist; - arusaamad diagnoosist ja terviseriskidest, oskused haiguse sümptomite ja raviga toime tulekuks; - ravisoovitustest ja rutiinse järelkontrolli vajadusest mitte arusaamine; - unustamine ja patsiendi suhtumine, madal motiveeritus; - psühhosotsiaalne stress, ärevus võimalike kõrvaltoimete pärast
Sotsiaalmajanduslikud	<ul style="list-style-type: none"> - demograafilised näitajad nagu sugu, vanus, rass, haridustase; - sissetulekustaatus; - puudulik sotsiaaltõrget; - kultuurilised uskumused haigustest ja ravist
Tervishoiusüsteemiga seonduvad	<ul style="list-style-type: none"> - halvasti korraldatud tervishoiusüsteem koos ebapiisava või puuduliku kompenseerimissüsteemiga; - ravimite apteegissüsteemi puudulikkus;

	<ul style="list-style-type: none"> - tervishoiutöötajate puudulik haridus või praktika; - ülekoormatud tervishoiutöötajad, lühikesed vastuvõtuajad; - vähene teadlikkus ravisoostumusest ning efektiivsetest meetoditest selle parandamiseks
Raviga seonduvad	<ul style="list-style-type: none"> - ravimi efektiivsus ja talutavus, toime avaldumise kiirus; - manustamisviis; - ravi kestvus ja ravirežiimi keerukus; - varasemad ravi ebaõnnestumised; - sagedased ravi muudatused - kaasuvate haiguste ravimid
Tervises seisundiga seonduvad	<ul style="list-style-type: none"> - kaasuvad haigused - sümptomite raskusaste; - töövõimetuse aste; - haiguse progressiooni kiirus ja raskusaste; - efektiivse ravi olemasolu
Rahaga seonduvad	<ul style="list-style-type: none"> - patsiendi omaosalus ravi rahastamisel;

Eestis 2003. aastal läbi viidud uuringus küsiti perearstide hinnanguid, millised on patsientide ja tervishoiusüsteemi poolsed tegurid, mis põhjustavad DM 2 ravijuhendi soovitude vähest järgimist. Suurimate patsiendipoolsete probleemidena nimetati madalat teadlikkust DM 2 ja selle tüsistustest ning motivatsiooni puudust elustiili muutmise osas. Lisaks mainiti vähest ravisoostumust, patsientide rahalisi probleeme ning vähest huvi ravis osalemise vastu. Tervishoiusüsteemi puudutavatest teguritest nimetati õdedele suunatud diabeedikoolituste puudust, perearstide vähest rahastatust ning patsientide infomaterjalide puudust. Patsiendipoolseid tegureid nimetasid 96% uuringus osalenud perearstidest ning tervishoiusüsteemi puudutavaid probleeme 79%. (24)

2.3. Ravisoostumuse hindamine

Ravisoostumuse hindamiseks kasutatakse erinevaid meetodeid, mis jagunevad otsesteks ning kaudseteks. Tabel 3 annab ülevaate kasutatavate meetodite eelistest ja puudustest.

Tabel 3. Otsesed ja kaudsed meetodid ravisoostumuse hindamiseks (kohandatud, 25).

Otsesed meetodid	Eelised	Puudused
Otsene vaatlus	<ul style="list-style-type: none"> - täpne; - objektiivne 	<ul style="list-style-type: none"> - kallis; - ei ole praktiline rutiinsete andmete kogumiseks
Ravimi metaboliitide taseme mõõtmine verest või uriinist	<ul style="list-style-type: none"> - objektiivne 	<ul style="list-style-type: none"> - metabolismi variatsioonid; - "valge-kitli" efekt võib anda näiliselt hea ravisoostumuse; - kallis; - invasiivne; - annab teavet, kas ravimit võeti, ent ei ole piisavalt täpne

		ravisoostumuse määra leidmiseks
Ravimi toimet iseloomustavate biomarkerite mõõtmine	- objektiivne	- kallis; - invasiivne; - ei sobi kõigi ravimite uurimiseks
Kaudsed meetodid	Eelised	Puudused
Patsiendi enesehinnang (<i>self-reports</i>)	- lihtne ja odav; - hästi kasutatav kliinilises praktikas	- vigade esinemine tõenäoline (nt meenutusvead, vastuste kallutatus); - visiitide vahelise aja jooksul väheneb täpsus; - patsiendi ja tervishoiutöötaja arusaam ravisoostumusest lahkneb
Küsimustikud ja kvantitatiivsed skaalad	- lihtne ja odav	- vigade esinemine tõenäoline (nt meenutusvead, vastuste kallutatus); - ajamahukas
Tablettide ülelugemine arsti- või õevisiitidel (<i>pill counts</i>)	- objektiivne; - kvantitatiivne; - lihtsasti teostatav	- tulemused ei pruugi tegelikku olukorda kirjeldada, kuna patsiendid ei ole ravimeid tegelikult manustanud; - ei ole täpne meetod hindamaks ravimite manustamist arsti ettekirjutuste kohaselt; - tavaliselt ülehindab ravisoostumust
Retseptide väljaostmise määr (<i>refill rates</i>)	- objektiivne; - kergesti kättesaadavad andmed	- ei ole täpne meetod hindamaks ravimite manustamist arsti ettekirjutuste kohaselt; - on vaja ühte terviklikku andmebaasi; - tavaliselt ülehindab ravisoostumust
Ravivastuse hindamine	- objektiivne; - üldiselt lihtsasti hinnatav	- kliinilist ravivastust võivad mõjutada ka muud tegurid kui ravisoostumus; - ei ole täpne meetod hindamaks ravimite manustamist arsti ettekirjutuste kohaselt
Ravimi metaboliitide või füsioloogiliste markerite (vererõhk, pulsisagedus jm) tuvastamine	- tervishoiudokumentidest kättesaadavad andmed	- markerid võivad puudulikud olla muudel põhjustel kui ravisoostumus; - ei ole täpne meetod hindamaks ravimite manustamist arsti ettekirjutuste kohaselt
Patsiendi või hooldaja päevikud	- võib vähendada meenutusvigu; - kasulik patsientide puhul, kes kannatavad kognitiivsete või vaimsete häirete all ning kes ei saa ise andmeid koguda	- vigade esinemine tõenäoline (nt meenutusvead, vastuste kallutatus); - tavaliselt ülehindab ravisoostumust

Elektroonsete ravimilugejate kasutamine	<ul style="list-style-type: none"> - täpne; - mõõdetavad tulemused; - võimalik täpselt jälgida ravimite tarvitamise mustrit 	<ul style="list-style-type: none"> - kallis; - vaja teha kordusvisiite andmete hindamiseks; - eeldab võimalusi andmete salvestamiseks ravimimahutist; - ei ole kindlust, et mahutist välja võetud ravim tegelikult manustati
---	--	--

Tabelis 3 nimetatud kaudse meetodi – retseptide väljaostmise andmete – põhjal saab ravisoostumust hinnata erinevate mudelite abil, mis mõõdavad ravi kestvust ja järjepidevust. Selleks kasutatakse aastapõhist mudelit, miinimumkorduste mudelit, retseptikorduste regulaarsuse mudelit, ravimiga kaetud päevade mudelit ja segamudelit. Tabel 4 annab ülevaate mudelitest ja nende kirjeldustest.

Tabel 4. Mudelid ravi kestvuse ja järjepidevuse hindamiseks (26).

Mudel	Kirjeldus
Aastapõhine mudel (dihhotoomne tunnus)	Patsiendi ravi loetakse ühe aasta kohta järjepidevaks, kui esimese retsepti väljaostmise tähtpäeva läheduses (nt ± 30 päeva) on retsepti uuendatud. Selle meetodi puhul ei arvestata teisi aasta jooksul välja ostetud või ostmata jäänud retsepte.
Miinimumkorduste mudel (dihhotoomne tunnus)	Patsiendi ravi loetakse järjepidevaks, kui aasta jooksul on välja ostetud eelnevalt defineeritud miinimumarv retsepte. Selle meetodi puhul ei arvestata väljaostmistest vahele jäävat aega.
Retseptikorduste regulaarsuse mudel (pidev tunnus)	Ravi järjepidevust mõõdetakse esimese retsepti väljaostmisest kuni ebasoovitava pausi tekkimiseni retseptide uuendamisel.
Ravimiga kaetud päevade mudel (dihhotoomne tunnus)	Patsiendi ravi loetakse järjepidevaks kui ta ostab välja piisavas koguses ravimit, mis katab fikseeritud ajaperioodi ravimivajaduse. Tähelepanu pööratakse päevadele, mis olid nn ravimiga kaetud ja mitte ravi alustamise või lõpetamise intervallile.
Segameetod (pidev tunnus)	Ravi järjepidevust mõõdetakse esimese retsepti väljaostmise kuupäevast kuni päevani, mil patsiendil ei ole piisavas koguses ravimit, et katta päevasid, mis jäävad retsepti järgmise väljaostmiseni.

2.4. Ravisoostumuse parandamine

Ravisoostumust mõjutavad väga erinevad tegurid ning nendega toimetulekuks on välja töötatud mitmesuguseid lahendusi. Tabel 5 iseloomustab võimalikke lahendusi ravisoostumust halvendavate teguritega toimetulekuks.

Tabel 5. Ravisoostumuse takistused ja parandamise võimalused (kohandatud, 27–29).

Takistused	Võimalikud lahendused
Polüfarmakoteraapia	<ul style="list-style-type: none"> - ravimite loetelu ülevaatamine ja patsiendiga kooskõlastamine igal visiidil; - patsiendi harimine iga ravimi vajalikkusest; - püsivalt ühe apteegi kasutamise soovitamine
Unustamine	<ul style="list-style-type: none"> - ravimivõtmiste meespidamist hõlbustavad karbid ning meeldetuletused, võimalusel elektrooniline jälgimine; - ravirežiimi seostamine igapäevaste harjumustega; - apteegi väljavõtte väljaostmist ootavatest retseptidest; - visuaalsed või helilised meeldetuletussüsteemid
Teadmiste/informatsiooni puudus	<ul style="list-style-type: none"> - apteegipõhine nõustamine ravi vajalikkusest ja eelistest; - apteegi väljavõtte väljaostmist ootavatest retseptidest; - muud kirjalikud infomaterjalid; - 1-2 nädalat peale esmase retsepti väljakirjutamist kordusvisiidile kutsumine või kontrollkõne tegemine
Kõrvaltoimed	<ul style="list-style-type: none"> - apteegi väljavõtte väljaostmist ootavatest retseptidest; - tervishoiutöötaja või apteekri poolne nõustamine kõrval- ja koostoimetest ning nendega toimetulekust; - 1-2 nädalat peale esmase retsepti väljakirjutamist kordusvisiidile kutsumine või kontrollkõne tegemine
Ravirežiimi keerukus	<ul style="list-style-type: none"> - ravimivõtmiste meespidamist hõlbustavad karbid ning meeldetuletused, võimalusel elektrooniline jälgimine; - kombinatsioonravimid režiimi lihtsustamiseks; - võimalusel manustamiskordade vähendamine; - ravirežiimi seostamine igapäevaste harjumustega; - 1-2 nädalat peale esmase retsepti väljakirjutamist kordusvisiidile kutsumine või kontrollkõne tegemine
Tervises seisundi eitamine	<ul style="list-style-type: none"> - patsiendi haigusseisundiga leppimise valmisoleku tuvastamine; - haigusseisundi kohta käivate infomaterjalide pakkumine; - ravimite haigusseisundit parandavate omaduste selgitamine; - 1-2 nädalat peale esmase retsepti väljakirjutamist kordusvisiidile kutsumine või kontrollkõne tegemine
Kultuurilised või usulised	<ul style="list-style-type: none"> - patsiendi uskumuste välja selgitamine, kokkuleppe saavutamine ning ravi soovitamine, mis on mõlemale osapoolle aktsepteeritav; - 1-2 nädalat peale esmase retsepti väljakirjutamist kordusvisiidile kutsumine või kontrollkõne tegemine
Rahalised	<ul style="list-style-type: none"> - geneerilise preparaadi nimega retsepti kirjutamine; - finantsabi võimaluste tuvastamine (kohalikud omavalitsused, sotsiaalkindlustus) võimalused
Depressioon	<ul style="list-style-type: none"> - depressiivsete sümptomite tuvastamine; - psühholoogilise ja/või farmakoteraapia efektiivsuse hindamine; - 1-2 nädalat peale esmase retsepti väljakirjutamist

	kordusvisiidile kutsumine või kontrollkõne tegemine
Madal tervisealane teadlikkus/keelebarjäär	<ul style="list-style-type: none"> - ravimite haigusseisundit parandavate omaduste selgitamine; - keelt mittevaldavatele patsientidele tõlgi leidmine; - põhikooli tasemel kirjalike materjalide kasutamine; - erialase keelekasutuse vältimine ja aeglaselt rääkimine; - visuaalsete abimaterjalide kasutamine; - refleksiivse õppe kasutamine (<i>teach-back</i>) arusaamise hindamiseks

Cochrane ülevaates hinnati 9 uuringu põhjal 10 sekkumise efektiivsust ravisoostumusele ja vähemalt ühele kliinilisele tulemusnäitajale lühiajaliste ravirežiimide korral ning 70 uuringu põhjal 83 sekkumise efektiivsust pikemaajaliste ravirežiimide korral. Kõige efektiivsemateks olid kombinatsioonid järgmistest sekkumistest: ravirežiimi mugavamaks muutmine, informatsiooni pakkumine, meeldetuletused, enesejälgimine, motiveerimine, nõustamine, pereteraapia, psühhoteraapia, kriisisekkumine, telefonipõhine järelkontroll, toetav ravi. (7)

2.5. Diabeet

Diabeedi puhul on tegemist grupi metaboolsete haigustega, mida iseloomustab hüperglükeemia koos süsivesikute, rasvade ja valkude metabolismi häiretega, mille tulemusena häirub insuliini sekretsioon, tema toime või mõlemad. Krooniline hüperglükeemia on seotud mikrovaskulaarsete kahjustustega, mis avaldab kõige enam mõju silmadele, neerudele, närvidele ja südamele, tõstes koosmõjus makrovaskulaarsete haiguste esinemise riski. Patoloogiliseks peetakse glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) väärtuseid ≥ 7 mmol/l. HbA1c on diabeedi kompensatsiooni hindamise põhikriteeriumiks. (30) Ravijuhendites seatakse eesmärgiks saavutada raviga HbA1c väärtus alla 7% (31).

Diabeet ehk suhkrutõbi on klassifitseeritud järgmiselt (30):

- 1. tüüp (DM 1);
- 2. tüüp (DM 2);
- teised spetsiifilised tüübid;
- gestatsiooniaegne diabeet;
- mitteklassifitseeritud diabeet.

1. tüüpi diabeet, varasemalt nimetatud kui juveniilse algusega diabeet või insuliin-sõltuv diabeet, avaldub pankrease β -rakkude autoimmuunse hävimise tagajärjel. 1. tüüpi diabeet on kiire kuluga, avaldudes enamasti lapse- või noorukieas. Esmasteks sümptomiteks võivad olla sage urineerimine, pidev janu ja tühja kõhu tunne, kaalukadu, iiveldus ja oksendamine, hingeldamine, uimasus ja nägemise häired. (30)

2. tüüpi diabeeti iseloomustab suhteline insuliini puudulikkus või insuliini resistentsus.

2. tüüpi diabeedi täpne molekulaarne mehhanism ei ole teada, kuid see avaldub ennekõike vanemaelastel täiskasvanutel. Seoses rasvumuse levimuse tõusuga elanikkonnas on hakanud 2. tüüpi diabeet avalduma ka noorematel inimestel. Suur enamus 2. tüüpi diabeediga haiged ei vaja insuliini ellujäämiseks, kuid see võib osutuda vajalikuks veresuhkru eesmärgväärtuste saavutamiseks. 2. tüüpi diabeedi avaldumise kõrgem risk on seotud ülekaalulisuse, vähese füüsilise aktiivsuse, perekondliku eelsoodumuse, hüpertensiooni, düslipideemia, makrovaskulaarsete haiguste olemasolu ning teatud etniliste gruppidega. Esmased sümptomid sarnanevad 1. tüüpi diabeedile. (30)

Teised spetsiifilised diabeedi tüübid haaravad enda alla erinevad geneetilised insuliini sekretsiooni ja toime defektid, geneetilised sündroomid, pankrease eksokriinsed haigused, endokrinopaatia, infektsioonid ning erinevatest toksiinidest põhjustatud häired. (30)

Gestatsioonidiabeedi puhul on tegemist glükoosi talumatuse või diabeediga, mis esmaavaldu raseduse ajal. Patsiendid, kellel rasedusaegne diabeet välja kujuneb, võivad vajada raseduse ajal insuliini. Enamasti diabeet taandub peale sünnitust, kuid neil naistel on oluliselt suurem risk 2. tüüpi diabeedi kujunemiseks edasises elus. (30)

Mitteklassifitseeritud diabeedi all käsitletakse selliseid diabeedi vorme, mis oma fenotüübilt ei sobitu eelpool kirjeldatud tüüpide alla (30).

Sagedasteks diabeediga kaasuvateks tüsistusteks on makrovaskulaarsed haigused, nagu pärgarteri-, tserebrovaskulaarsed või perifeersed arteriaalsed haigused ning mikrovaskulaarsed haigused, nagu retinopaatia, nefropaatia või neuropaatia. Retinopaatia esinemise tõenäosus suureneb diabeedi kestvusega, hinnanguliselt on 40% üle 40-aastastest diabeedi haigetest diabeetiline retinopaatia ning neist 8% nägemist ohustav haigusvorm. Nefropaatia avaldub umbes 30-35% 1. ja 2. tüüpi diabeediga haigetel ning sellel on perekondlik eelsoodumus. Neuropaatia on diabeedi üks olulisemaid tüsistusi, mis põhjustab märkimisväärset haigestumust ja suremust. Neuropaatia hinnanguline levimust diabeedihagetel on vahemikus 30-50%. (30)

Rahvusvahelise Diabeediliidu uuringu kohaselt oli 2010. aastal maailmas ligi 285 miljonit (6,4%) diabeedihaget ning 2030. aastaks kasvab see arv hinnanguliselt 439 miljonile (7,7%). Euroopa regioonis oli suhkrutõvehaigeid 2010. aastal 55,4 miljonit (6,9%), mis kasvab 66,5 miljonile 2030. aastal (8,1%). (32)

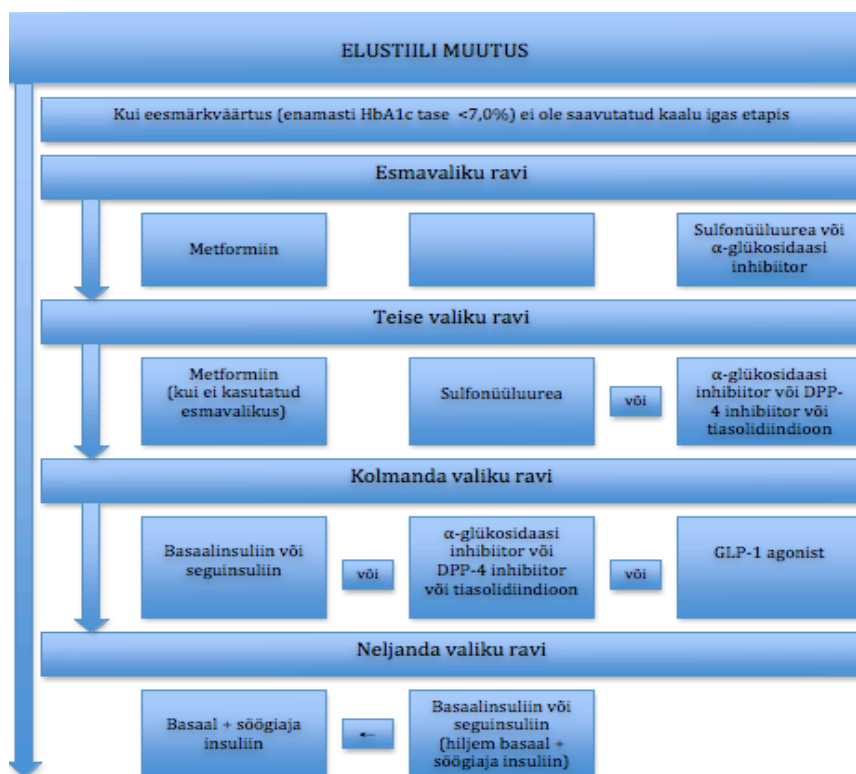
Diabeedi levimuse kohta Eestis on andmed vastukäivad. Rahvusvahelise Diabeediliidu uuringus leiti, et 20 kuni 79 aastaste Eesti elanike hulgas oli 2010. aastal maailmarahvastikule kohandatud diabeedi levimus 7,6% ning see kasvab 2030. aastaks 9%-le (32). Väike-Maarjas

2008. aastal läbiviidud uuringus oli perearstide nimistutest juhuslikkuse teel leitud ja Eesti rahvastiku soolisele ja vanuselisele struktuurile kohandatud valimis diabeedi levimus 25 kuni 70 aastase elanikkonna seas 8,7%, mis on oluliselt kõrgem kui senini arvatud (33). Kolmes Eesti maakonnas läbiviidud populatsioonipõhises ainevahetushäirete uuringus (november 2008 kuni mai 2009) leiti diabeedi levimuseks 7,9% (meestel 8,9% ja naistel 7,1%). Kohandades tulemusi 2009. aasta Eesti rahvastikule saadi diabeedi levimuseks 7% (meestel 7,9% ja naistel 6,5%). (34)

2.6. 2. tüüpi diabeedi ravi ja jälgimine

Rahvusvahelise Diabeediliidu 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi viimane versioon pärineb aastast 2012 ning see hõlmab diabeedi skriinimist, diagnoosimist, patsientide harimist, psühholoogilist abi, elustiili puudutavaid muutuseid, ravi, kaasuvate haiguste ennetust ja ravi jm teemasid. Ravijuhendi järgi on DM 2 esmaseks sekkumiseks elustiili muutus: toidusedeli muutus, kaalu langetamine, kehalise aktiivsuse suurendamine, suitsetamisest loobumine. Kui sellega ei saavutata glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) eesmärkväärtust (<7%) alustatakse medikamentoosse raviga, samas peab jätkama elustiili puudutavate meetmetega. Patsientidel, kellel puudub neerukahjustus või muud vastunäidustused, alustatakse ravi metformiiniga, selle talumatuse korral sulfonüüluurea derivaadi või α -glükosidaasi inhibiitoriga. Kui 3 kuu möödudes ravi alustamisest pole suudetud eesmärkväärtust saavutada, lisatakse teise valikuna sulfonüüluurea derivaat või mõni alternatiivne preparaat (vt. Joonis 1). Kui eesmärkväärtuseid ei saavutata või suukaudse kaksikravi efektiivsus ei ole enam piisav, alustatakse insuliinraviga või lisatakse kolmas suukaudne preparaat. Kui elustiili muutuste ja suukaudsete preparaatide kombinatsioonidega ei suudeta glükeeritud hemoglobiini eesmärkväärtust säilitada, minnakse üle insuliinravile. (31)

Eestis on kättesaadavad ravimpreparaadid enamikest ravijuhendis käsitletud ravimrühmadest: biguaanidid (metformiin), sulfonüüluurea derivaadid (glipisiid, gliklasiid, glimepiriid), tiasolidiindioonid (pioglitason), dipeptüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid (sitagliptiin, saksagliptiin, linagliptiin), teised vere glükoosisisaldust vähendavad ained (eksenatiid, liraglutiid, liksisenatiid) ja insuliinid (35).



Joonis 1. Ravialgoritm Rahvusvahelise Diabeediliidu 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi järgi (31).

2010. aastal tellis EHK Eesti Endokrinoloogia Seltsi ja Eesti Perearstide Seltsi ekspertidelt DM 2 diagnostikat ja ravi käsitleva kliinilise auditi, mille eesmärgiks oli ravi vastavuse hindamine näidustatusele ning Eesti DM 2 ravijuhendi rakendumise hindamine. Auditeerijad järeldasid, et DM 2 patsientide ravis puudub vastutaja, iga arst tegeleb patsiendiga osaliselt ning puudub terviklik lähenemine nii DM 2 kui ka kaasuvate haiguste osas. Patsientidele teostatud analüüsid olid süsteemid ning nende alusel tehtud raviotsused mitmetel juhtudel puudulikud või üldse tegemata. (36)

Motiveerimaks perearste kroonilisi haigeid järjepidevamalt ja kvaliteetsemalt jälgima rakendati EHK poolt 2006.-2008. aastal perearstide tulemustasu ning alates 2009. aastast perearsti kvaliteedisüsteemi (PKS). Kvaliteedisüsteemi indikaatoriteks on erinevad vaktsineerimised, südame- ja veresoonkonnahaigete, DM 2 ja hüpotüreooosi põdevaid jälgimise andmed jm. DM2 puudutavateks indikaatoriteks on glükohemoglobiini, kreatiini, üldkolesterooli, kolesterooli fraktsioonide ja mikroalbuminuuria määramine ning pereõe nõustav vastuvõtt. Üldarstiabi lepingu Lisa 3 kohaselt peab perearst DM 2 patsientide analüüse võtma üks kord aastas (kolesterooli fraktsioone üks kord 3 aasta jooksul). 2012. aastal täitsid PKS-i tingimused 412 perearsti (52%), 2011. aastal 398 (50%) ning 2010. aastal 281 perearsti (35%). (37)

Rakendatud motivatsioonisüsteemi puudusena võib välja tuua, et see sisaldab erinevaid analüüse, kuid nende tulemuste alusel vajalike raviotsuste tegemist ei hinnata.

Samuti ei hinnata ravi tulemuslikkust, mille üheks mõjuriks on ravisoostumus.

2.7. Ravisoostumus 2. tüüpi diabeedi korral

Diabeedi puhul on tegemist kompleksse haigusega, mis vajab pidevat tähelepanu dieedi, kehalise aktiivsuse, veresuhkru taseme monitoorimise ja medikamentoose ravi osas selleks, et saavutada hea glükeemiline kontroll (38). Diabeedi käsitlemine on eluaegne protsess, mis nõuab patsiendilt suuri jõupingutusi (3). On leitud, et hea soostumus ravi ja elustiili muutustega parandab glükeemilist kontrolli, mis vähendab tüsistusi, pikendab oodatavat eluiga ning vähendab DM 2 patsientide haigestumust muudesse haigustesse (39). Samas on leitud, et suurel osal diabeediga patsientidel esineb probleeme nii ravirežiimi järgimise kui ka muudes enese eest hoolitsemise aspektides. Uuringud on näidanud, et soostumus ravirežiimi erinevate osade suhtes varieerub. Näiteks saavutatakse parem soostumus farmakoloogilise raviga kui elustiili muutustega. Samuti on leitud, et soostumus dieediga on kuni 65%, samas kui kehaliste harjutuste tegemise soostumus on vaid 19%. (40)

Ravisoostumust võivad lisaks mõjutada patsiendi sugu, vanus ning kaasuvad haigused. Uuringute andmed soo ja ravisoostumuse vahelise seose osas on vasturääkivad (41). Saksamaal läbiviidud uuringus puudusid ravisoostumusel sugudevahelised erinevused (42), samas kahes teises uuringus leiti, et naiste ravisoostumus oli madalam kui meestel (8, 44). Enamasti seostatakse kõrgemat iga parema ravisoostumusega (41). Walker jt uuringus leiti, et keskealistel ja vanematel diabeediga patsientidel oli oluliselt parem ravisoostumus kui noorematel uuritavatel (43). Samas kaasneb vanusega suurem risk kaasuvate haiguste tekkeks ning sellest tulenevalt ka suurema hulga ravimite kasutamiseks, mis võivad olla madala ravisoostumuse riskiteguriteks (8). Diabeediga kaasnevad sageli hüpertensioon, hüperlipideemia, südamepuudulikkus, kui ka mitte-kardiovaskulaarsed haigused. Chapman jt uuringus leiti, et antihüpertensiivset ja hüperlipideemia ravi saavate uuritavate seas oli kõige sagedasemaks kaasuvaks haiguseks suhkrutõbi (44). Teises uuringus leiti, et südame isheemiatõvega DM 2 patsientidel oli parem ravisoostumus ning parem kontroll riskitegurite üle (45).

Retrospektiivsed uuringud näitavad, et DM 2 patsientidel varieerub suukaudsete hüpo-glükeemiliste ravimite ravisoostumus vahemikus 36% kuni 93% (38) ning see on suuresti mõjutatud manustamisskeemist (40). DM 2 patsientidel läbiviidud uuringus leiti tabletilugemise teel, et üks kord ööpäevas manustatava skeemi korral oli ravisoostumus 104% ning 2-3 korda ööpäevas skeemi korral 87%. Samas, korrates uuringut elektroonse lugejaga, saadi tulemuseks vastavalt 94% ja 57% (40).

Ravisoostumuse jagamisel heaks või halvaks on varasemates uuringutes üldkasutatavaks piiriks saanud 80% (16, 47, 48). Karve jt uuringus püüti tuvastada optimaalset ravisoostumuse piirväärtust viie haigusseisundi näitel. Uuringusse kaasati skisofreenia, diabeedi, hüpertoonia, südamepuudulikkuse ja hüperlipideemia diagnoosi korral välja ostetud ravimid ning leiti ravimiga kaetud päevade osakaalu ja ravimi omamise määra (*medication possession ratio*) järgi ravisoostumus. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine hospitaliseerimine. Optimaalsele ravisoostumuse piirväärtusele vastas ravisoostumuse väärtus, mis paiknes ROC-kõveral üleval vasakpoolseimas punktis ning vastas maksimaalsele spetsiifilisusele ja sensitiivsusele. Leiti, et optimaalse ravisoostumuse piirväärtus, mis prognoosis üldist hospitaliseerimist varieerus viie kohordi tulemuste põhjal 0,63 ja 0,83 vahel. Haigusspetsiifilise hospitaliseerimise prognoosimisel varieerus ravisoostumus 0,58-0,85. Autorid järeldasid, et laialdaselt kasutusel olev ravisoostumuse piirväärtus 80% on mõistlik. (47)

Hea ravisoostumus on veresuhkru eesmärgväärtuste saavutamises keskse tähtsusega, kuna ravisoostumuse 10% tõus on seotud HbA1c taseme 0,0014% kuni 0,1% langusega (48). Veresuhkru igapäevases monitoorimises omab tähtsat rolli arstivisiitidest kinnipidamine. Karter jt uuringus leiti, et neil uuritavatel, kes olid >30% kokkulepitud arstivisiitidele mitteilmunud, oli 0,70-0,79 punkti võrra kõrgem ($p<0,0001$) HbA1c tase võrreldes visiitidel käinutega, seega olid need patsiendid madalama glükeemilise kontrolliga ning said halvemini hakkama diabeediga seonduva igapäevase enese eest hoolitsemisega (49). Bezie jt uuringus leiti, et DM 2 ravisoostumus oli oluliselt parem neil patsientidel, keda jälgisid endokrinoloogid (8).

Ravisoostumus on otseselt seotud hospitaliseerimiste arvuga – patsientidel, kelle ravisoostumus on alla 80%, võib olla üle kahe korra suurem risk diabeedi- või kardiovaskulaarhaigustega seotud hospitaliseerimisteks. (48) Ho jt hindasid retrospektiivses kohortuuringus ravisoostumuse mõju hospitaliseerimisele ja suremusele, samuti HbA1c, vererõhu ja LDL (*Low Density Lipoprotein*) kolesterooli tasemele ligi 1,5 aastase jälgimisperioodi jooksul. 21,3% patsientidel oli madal ravisoostumus, enamus neist olid nooremad ja väiksema hulga kaasuvate haigustega. Uuringu alguses olid nii hea ravisoostumusega kui ka madala ravisoostumusega patsientide HbA1c, vererõhu ja LDL kolesterooli näitajad sarnased, kuid uuringu jooksul muutusid need tulemused madala ravisoostumusega patsientide kahjuks. Kohandamata analüüsis oli madala ravisoostumusega patsientidel kõrgem hospitaliseerimise (23,2% vs 19,2%, $p<0,001$) ja suremuse tase (5,9% vs 4,0%, $p<0,001$). Mitmeses analüüsis oli madal ravisoostumus seotud suurenenud

hospitaliseerimise (OR 1,58, 95% UI 1,38-1,81, $p<0,001$) ja suremuse riskiga (OR 1,81, 95% UI 1,46-2,23, $p<0,001$). Cox'i proportsionaalse riskide mudeliga leiti, et madalam ravisoostumus on seotud oluliselt kõrgema hospitaliseerimise (HR 1,37, 95% UI 1,25-1,51, $p<0,001$) ja suremuse riskiga (HR 1,77, 95% UI 1,45-2,15, $p<0,001$). Täiendav ravisoostumuse kasv oli seotud paranenud tulemusnäitajatega. Ravisoostumuse 25% tõus oli seotud nii vererõhu languse kui HbA1c ja LDL kolesterooli taseme langusega. Samuti vähendas 25% ravisoostumuse tõus hospitaliseerimist (OR 0,83, 95% UI 0,79-0,88, $p<0,01$) ja üldsuremust (OR 0,75, 95% UI 0,68-0,83, $p<0,01$). (50) Stratton jt uuringus leiti, et iga 1%-line HbA1c taseme langus oli seotud diabeediga seotud suremuse 21%, müokardiinfarkti 14% ning mikrovaskulaarsete tüsistuste 37% riski vähenemisega (51).

Aastakümnete jooksul on testitud väga suurel hulgal ravisoostumust parandavaid meetodeid ja nende kombinatsioone. Cochrane süstemaatilises ülevaates uuriti DM 2 ravisoostumust parandavate meetodite efektiivsust 21 uuringu andmetele tuginedes, mis käsitlesid 5 tüüpi sekkumisi: meditsiiniõe teenused, kodused abivahendid, harivad programmid diabeeti kohta, apteegipõhised ning annustamist ja sagedust puudutavad sekkumised. (3)

Harivate programmide ja iga-nädalaste meditsiiniõe telemeditsiiniliste visiitide võrdlemisel standardraviga 3-kuulise perioodi jooksul leiti statistiliselt oluline HbA1c taseme keskmine langus 0,4% võrra. Kaalulanguse osas statistiliselt olulist tulemust ei saavutatud, keskmine kaalukadu oli 4%. Metaboolsete parameetrite osas, nagu mikroalbuminuuria, seerumi kreatiini ja lipiidi tase, paranemist ei toimunud. (3)

12-kuulises meditsiiniõe poolt läbi viidud järelkontrolli uuringus, mille käigus õde helistas iganädalaselt patsientidele, et rääkida eneseabist, ravisoostumusest ja haiguse sümptomitest, saavutati statistiliselt oluline HbA1c taseme langus ($p=0,04$). Sekkumisrühmas osalenud patsiendid teatasid vähemal määral (-10%) diabeediga seotud sümptomitest, samal ajal võrdlusrühmas sümptomite esinemine tõusis samaväärses proportsioonis. (3)

6-kuulises uuringus võrreldi grupiteraapia ja nõuandva-hariva tehnika efekti HbA1c tasemele. Esimese kolme kuu jooksul saavutasid mõlemad grupid HbA1c taseme 10%-lise languse ($p<0,05$). Viimase kolme kuu jooksul esines gruppide vahel väike erinevus. (3)

4-kuulises uuringus võrreldi 5-osalise hariva programmi efektiivsust tavapärase käsitleusega järgmiste tulemusnäitajate osas: paastuglukoosi tase, HbA1c, seerumi kolesterooli ja triglütseriidide tase, vererõhk ning kehakaal. Mõlemas grupis oli HbA1c taseme langus

statistiliselt oluline (9,4%-lt 8,7%-le versus 9,3%-lt 9%-le). Ravigrupis oli süstoolse vererõhu ja kehakaalu langus statistiliselt oluline. (3)

4-aastases uuringus võrreldi tavapärast konsultatsiooni patsiente kaasava programmiga, mille käigus jagasid patsiendid terapeutilist vastutust. Mõlemas grupis hinnati HbA1c taset, vererõhku, LDL taset ja kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemist. Mõlemas võrdlusgrupis vähenesid tulemusnäitajad statistiliselt olulisel määral võrreldes algväärtustega. (3)

4-kuulises uuringus võrreldi ulatuslikku apteegipõhist jälgimismudelit tavapärase jälgimisega. Ravigrupi patsientidele pakuti diabeeti puudutavat informatsiooni, ravinõustamist, hüpoglükeemilise ravi hindamist ja korrigeerimist. Ravigrupis saavutati märkimisväärne HbA1c taseme paranemine ($p=0,003$). Muudes tulemusnäitajates gruppide vahel erinevusi ei täheldatud. (3)

Üheaastases uuringus võrreldi postiga saadetud retseptide uuendamise andmete, spetsiaalselt pakendatud ravimpreparaatide või nende kombinatsiooni efektiivsust tavapärase raviga võrreldes ning tulemusi hinnati ravimite omamise määra alusel. Patsientidel, kes said meeldetuletuse retsepti uuendamise kohta või manustamiskorra kaupa pakendatud ravimpreparaadi või nende kombinatsiooni, paranes ravimi omamise määr statistiliselt oluliselt võrreldes kontrollgrupiga. Kahe ravigrupi vahel erinevusi ei esinenud. Võrreldes 3-kuulise perioodiga enne sekkumise algust, vähenes ravigrupis arstivisiitide, laborianalüüside ja haiglaravi teenuste kasutus. Samas esines ravigrupis palju enam hüpoglükeemiajuhte (17 vs 2). HbA1c tase langes nii ravigrupi siseselt kui ka võrdlusgrupiga võrreldes. Kehamassi, seerumi lipiidide ja neerufunktsiooni osas grupisisest muutusi ega gruppide vahelisi erinevusi ei täheldatud. (3)

Ravisoostumust erinevate manustamissageduste (üks, kaks või kolm korda päevas) osas hinnati tabletilugemise ja fenobarbitaali (keemiline marker ravimi manustamise kohta) taseme alusel. Ebapiisavaks ravisoostumuseks loeti, kui intervjuu käigus selgus, et patsient ei ole kõiki raviannuseid manustanud, tabletilugemise teel leiti, et ravisoostumus oli alla 85% või kui fenobarbitaali tase alla 85%. Keskmine ravisoostumus üks kord päevas manustatava annuse korral oli oluliselt suurem kaks või kolm korda päevas manustatavast annusest ($p<0,05$). (3)

HbA1c taseme ja vererõhu langust hinnati kalender-blisterpakendi ja tavaliste ravimipakendite 4- ja 8-kuulise kasutamise järgselt. HbA1c langes 0,95% (sd 0,22) ravigrupis ja 0,15% (sd 0,25) kontrollgrupis ($p=0,026$). Diastoolne vererõhk langes olulisel määral, samas kui diastoolne vererõhk jäi muutumatuks. (3)

Jälgimisuuringus hinnati ravisoostumust raviannuste ja retseptide uuendamise alusel, kasutades elektroonset lugejat, tabletilugemist ja apteekide andmestikke. Leiti, et ravimi manustamise sagedus mõjutab ravisoostumust. 6-kuulise jälgimisaja jooksul oli ravisoostumus, mõõdetuna elektroonse lugejaga, 98,7% (sd 18,6) üks kord päevas annuse korral ja 65,8% (sd 30,1) kolm korda päevas annuse korral. Retseptide uuendamise soostumus oli 79,1% (sd 18,8) üks kord päevas annuse korral ning 38,1% (sd 35,8) kolm korda päevas annuse korral. (3)

Kokkuvõtlikult tõdeti süstemaatilises ülevaates, et DM 2 harivate programmide efektiivsusnäitajad on väga varieeruvad ja ei ole võimalik klassifitseerida, millised komponendid programmist võiksid tulemuslikud olla. Kõiki uuringuid puudutava kriitikana toodi välja, et hoolimata statistiliselt olulistest tulemustest, ei ole need suure tõenäosusega kliiniliselt olulised. (3)

3. Eesmärgid

Magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada 2. tüüpi diabeedi (DM 2) haigete ravisoostumus ja sellega seotud tegurid.

Alaeesmärkideks olid:

1. selgitada välja, kui järjepidevalt on DM 2 haigeid esmatasandi ja eriarstiabis jälgitud.
2. Retseptiandmete alusel kirjeldada DM 2 haigete poolt kasutatud ravimeid ning nende väljakirjutamise ja -ostmise sagedust.
3. Hinnata ravisoostumuse seost demograafiliste näitajate (sooline, vanuseline, maakondlik erinevus) ja teiste teguritega.

4. Materjal ja metoodika

4.1. Eesti Haigekassa (EHK) ravikindlustuse andmekogu

Analüüsiks kasutatud andmed pärinevad EHK ravikindlustuse andmekogust raviarvetelt ja retseptidelt. Raviarved pärinevad EHK lepingulistelt tervishoiuteenuste osutajatelt ning retseptiandmed kõigilt Eestis tegevusluba omavatelt apteekidelt. Retseptiandmete väljavõtmise perioodiks valiti 2011. aasta, kuna selle aasta algusest võeti Eestis kasutusele digiretsept, mis võimaldas andmeid koguda kõigi digitaalselt välja kirjutatud retseptide kohta, samuti jälgida, kas patsient on retsepti välja otnud või mitte. Varasemalt sai EHK andmekogust informatsiooni vaid välja ostetud retseptide kohta.

4.2. Uuringu objektid

Uuritavate valik analüüsiks toimus EHK retseptiandmebaasist diagnoosi koodi (RHK-10: E11 insuliinsõltumatu suhkrutõbi ja E14 täpsustama suhkrutõbi) ning diabeedi raviks välja ostetud ravimi alusel (ATC: A10BA02, metformiin).

Analüüsi kaasati isikute andmed, kes olid perioodil 01.01-30.06.2011. aastal diabeedi diagnoosi (retseptidel RHK-10 koodid E11 ja E14) korral välja otnud toimeaine metformiin retsepti (ATC: A10BA02, metformiin), kuid nelja eelneva aasta jooksul ei olnud diabeedi ravimeid (ATC: A10A, insuliinid või A10B, suukaudsed diabeedi ravimid) otnud. Ravi alustavad isikud olid valitud põhjusel, et analüüsi oleks kaasatud võimalikult homogeenne DM 2 patsientide populatsioon. Toimeaine metformiin retseptid valiti uuritavate selekteerimiseks põhjusel, et Rahvusvahelise Diabeediliidu 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi järgi on vastunäidustuste puudumisel metformiin esmavaliku preparaadiks DM 2 ravis.

Kuna andmepäring EHK andmebaasist oli üles ehitatud selliselt, et uuritavate esmane metformiin retsept pidi olema välja ostetud 2011. aasta esimesel poolaastal, siis osa valimi retseptidest olid välja kirjutatud 2010. aasta teisel poolaastal.

Valimisse kaasati kõigi eelpool kirjeldatud isikute retseptid perioodil 01.01.2011 kuni 31.12.2013 (staatusega välja kirjutatud, välja ostetud, annulleeritud). Retseptiandmed sisaldasid järgmist informatsiooni: isiku identifitseerimiskood, sugu, vanus, diagnoos, retsepti staatus, väljakirjutamise ja -ostmise kuupäev, apteegi piirkond, retsepti välja kirjutanud arsti eriala, ATC kood, toimeaine, preparaadi nimi, annus, kogus pakendis, välja ostetud originaalpakendite arv.

Lisaks tehti väljavõtte uuritavate kõigist üld- ja eriarstiabi raviarvetest perioodil 01.01.2011 kuni 31.12.2013, millest analüüsi kaasati need raviarved, kus põhidiagnoosiks

(arsti visiidile pöördumise põhjuseks olev diagnoos) oli RHK-10 koodid E10 kuni E14 (melliitdiabeet ehk suhkrutõbi). Raviarved sisaldasid järgmist informatsiooni: isiku identifitseerimiskood, sugu, vanus, põhidiagnoos, raviarve number, algus- ja lõpukuupäev, ravitüüp (nt ambulatoorne, statsionaarne jm).

Kontrolliti ka EHK andmebaasist valimisse kaasatud isikute surmaandmeid 12.02.2014. aasta seisuga.

EHK andmebaasi andmetes, mida magistritöö analüüsil kasutati, olid andmesubjektide isikukoodid kodeeritud kujul ning andmete tagasikodeerimise võimalus on vaid EHK-l. Eeltoodud põhjusel ei olnud uurimistöö tegemiseks Andmekaitse Inspeksiooni luba delikaatsete isikuandmete käitlemiseks vaja taotleda, kuna "Isikuandmete kaitse seaduse" § 16, mis käsitleb isikuandmete töötlemist teadusuuringu või riikliku statistika vajadusteks sätestab, et andmesubjekti nõusolekuta võib teadusuuringu või riikliku statistika vajadusteks töödelda andmesubjekti kohta käivaid andmeid üksnes kodeeritud kujul. (52)

4.3. Andmeanalüüs

EHK andmekogus asuvate andmete valimisse kaasamiseks kasutati majandustarkvara SAP analüüsisüsteemi BW (SAP Business Information Warehouse). SAP BW väljastab andmed eeldefineeritud päringust tulenevalt MS Exceli formaadis.

Valimi andmete statistiline analüüs tehti andmetöötlusprogrammiga Stata12. Kategoorilise jaotusega taustategurid on kirjeldatud sagedustabelite ja pidevad tunnused mediaani ja kvartiilide abil. Ravisoostunute protsendi hinnangule on esitatud 95% usaldusintervall (UI). Seoste olemasolu ravisoostumuse ja taustategurite vahel on hinnatud logistilise regressiooni abil. Mitmese logistilise regressiooni abil on taustategurite ja ravisoostumuse vaheline seos kohandatud soole ja vanusele. Tulemused on esitatud šansisuhetena (OR) koos 95% usaldusintervalliga. Statistiliselt oluliseks loetakse seosed, mille olulisuse tõenäosus on alla 0,05.

Uuritavate vanus leiti esmase retsepti andmetelt ehk tegemist oli vanusega uuringu alguses. Moodustati 10-aastased vanusegrupid. Uuritavate vähesuse tõttu on noorimas vanusgrupis kõik uuritavad kuni 40. eluaastani ja vanimas vanusgrupis kõik uuritavad alates 80. eluaastast.

Retseptiandmed ei võimalda tegelikku elukohta tuvastada. Uuritava elukoha piirkonna (defineeritud maakonna tasemel) leidmiseks eeldati, et ravimid ostetakse enamasti välja elukohajärgsest apteegist. Igal isikul leiti piirkond, kust oli kõige enam välja ostetud diabeedi raviks kasutatavaid retsepte (atc koodiga A10).

Perearsti ning endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiitide sageduse arvestamisel lähtuti raviarve lõpukuupäevast, mis iseloomustab millal teenus on täies mahus osutatud. Lõpukuupäeva alusel leiti, kas patsient on käinud visiidiil vähemalt korra poolaastas, aastas ja kogu jälgimisperioodi jooksul, samuti leiti visiitide koguarv jälgimisperioodi jooksul ning moodustati perearstide visiitide kohta 6 gruppi ning endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiitide kohta 4 gruppi. Kuna visiitide sageduse arvestamisel oli raske täpselt eristada erineva visiitide sagedusega patsientide hulka, siis kord poolaastas visiidiil käinud patsientide hulk sisaldub kord aastas käinute sees ning kord uurimisperioodi jooksul sisaldab endas nii kord poolaastas käinuid kui ka kord aastas käinuid.

ATC kood koosneb viiest tasandist, millest esimene täht iseloomustab anatoomilist tasandit, kaks järgnevat numbrit terapeutilist tasandit, kaks järgnevat tähte keemilis/farmakoloogilis/terapeutilist tasandit ning kaks viimast numbrit toimeainet (53). Uuritavatel esinevad kaasuvad retseptid leiti välja ostetud retseptide toimeaine põhjal ja eristati vaid anatoomilist tasandit (mis on määratud ATC koodi esimese tähega). Kaasuv retsept defineeriti juhul, kui uuritav oli sama (viietasandilise) ATC-koodiga ravimit uurimisperioodi jooksul välja ostnud vähemalt 5 retseptiga ehk ravi kestis sõltuvalt retseptil olevast ravimi kogusest ligikaudu aasta.

Uuringu alguse kuupäevaks oli metformiini esmase retsepti väljakirjutamise kuupäev ning uuringu lõpuks oli 31.12.2013. a. või uuritava surmakuupäev. Jälgimisperioodi pikkus leiti uuringu lõpukuupäeva ja alguskuupäeva vahena. Jälgimisperioodi pikkust kasutatakse ravisoostumuse arvutamisel nii miinimumkorduste mudelit kui ka ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodit kasutades.

Ravisoostumuse hindamine

Ravisoostumuse jagamisel heaks või halvaks on varasemates uuringutes üldkasutatavaks piiriks saanud 80% (16, 47, 48).

1. Miinimumkorduste mudel

Ühele retseptile kantud ravimi hulk vastab kahe- kuni kolmekuulise ravi kogusele. Eeltoodust lähtuvalt peaks täieliku ravisoostumuse korral isik aasta jooksul välja ostma 4 kuni 6 retsepti ning kolme aasta jooksul maksimaalselt 18 retsepti. Seega on võimalik välja ostetud retseptide arvu järgi ligilähedaselt hinnata isiku maksimaalset võimalikku ravisoostumust.

Töös on eeldatud, et ühele retseptile vastab kahekuulise ravi kogus ning seades hea ravisoostumuse piirmääraks 80%, peab aasta jooksul olema välja ostetud vähemalt 5 retsepti. Eeltoodust tulenevalt leiti iga uuritava välja ostetud metformiini retseptide arv

jälgimisperioodi jooksul ning arvutati retseptide arv aasta kohta, jagades retseptide arvu jälgimisperioodi pikkusega (aastates).

2. Ravimiga kaetud päevade osakaalu meetod

Retseptide andmetest leiti arsti poolt välja kirjutatud metformiini keskmine päevane annus jälgimisperioodi jooksul ja keskmine uuritava poolt välja ostetud päevane annus jälgimisperioodi jooksul.

Arsti poolt välja kirjutatud metformiini päevane annus arvutati ühe retseptiga välja ostetud toimeaine koguse jagamisel 60-ga (eeldati, et ühel retseptil on 2-kuuliseks raviks vajalik kogus ravimit). Keskmine arsti poolt välja kirjutatud päevane ravimiannus leiti kõikide uuringuperioodi jooksul välja ostetud retseptide põhjal arvutatud päevaste annuste aritmeetilise keskmisena.

Uuritava poolt välja ostetud metformiini päevane annus arvutati jälgimisperioodi jooksul välja ostetud metformiini üldkoguse jagamisel jälgimisperioodi pikkusega (päevades).

Ravisoostumus leiti välja ostetud päevase annuse ja arsti poolt välja kirjutatud päevase annuse suhtena. Heaks ravisoostumuseks loeti seda, kui arsti poolt välja kirjutatud annus ja välja ostetud annus ühtisid vähemalt 80% ulatuses (16, 47, 48).

5. Tulemused

5.1. Valimi kirjeldus

Uurimistöö valim koosnes 3210 DM 2 diagnoosiga isikust, kes alustasid 2011. aastal suukaudset diabeedi ravi metformiiniga. Analüüsi on kaasatud nende andmed esimese retsepti ostmisest (2011. a. esimesel poolaastal) kuni 31. detsembrini 2013. aastal või surmani. Jälgimisperioodi keskmine oli 963 päeva, mediaan 1001 päeva ning minimaalne 3 ja maksimaalne 1212 päeva.

Tabel 6 kirjeldab uuritavate peamiseid tunnuseid. Naiste keskmine vanus oli 65,4 aastat (sd 12,4) ja meestel 59,6 aastat (sd 11,9). Naiste üldise ravimkoormuse mediaan oli 5 toimeainet ja meestel 4.

Tabel 6. Esmased DM 2 patsiendid perioodil 2011-2013 ning neid iseloomustavad tunnused EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Tunnused		Sagedus/mediaan
Uuritavad (n, %)		3210 (100)
Sugu (n, %)		
	Mees	1198 (37)
	Naine	2012 (63)
Vanus (keskmine, sd)		63.2 (13)
Vanusgrupid (n, %)		128 (4)
	7-40	356 (11)
	41-50	824 (26)
	51-60	896 (28)
	61-70	784 (24)
	71-80	222 (7)
	81-97	
Enim välja ostetud toimeained (n, %)		
	Metformiin	3210 (100)
	Gliklasiid	485 (15)
	Glimepiriid	419 (13)
Väljaostetud retseptide arv (mediaan, IQR)		10 (4, 16)
Annulleeritud retseptide arv (mediaan, IQR)		2 (0, 4)
Väljaostmata retseptide arv (mediaan, IQR)		0 (0, 2)
Apteegi piirkond (n, %)		
	Harju	1344 (42)
	Ida-Viru	501 (16)
	Tartu	305 (10)
	Pärnu	187 (6)
	Lääne-Viru	143 (5)
	Viljandi	119 (4)
	Saare	102 (3)
	Valga	80 (3)
	Võru	71 (2)
	Põlva	70 (2)
	Rapla	69 (2)
	Järva	68 (2)
	Jõgeva	64 (2)
	Lääne	63 (2)
	Hiiu	22 (0)
	Teadmata	2 (0)
Perearsti visiidil käinute arv (n, %)		
	1-6 korda	940 (29)
	7-12 korda	1005 (31)
	13-18 korda	586 (18)
	19-36 korda	539 (17)
	37-65 korda	60 (2)
	mitte kordagi	80 (3)
Endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiidil käinute arv (n, %)		
	1-3 korda	728 (23)
	4-10 korda	275 (9)
	11-29 korda	63 (2)
	mitte kordagi	2144 (67)
Üldine ravimkoormus		
	1-3 toimeainet	1093 (34)
	4-6 toimeainet	1241 (39)
	7-9 toimeainet	597 (19)
	10-22 toimeainet	279 (9)

Käesoleva analüüsi kohaselt olid 98% uuritavatest perearsti visiidil käinud vähemalt ühel korral 3 aasta jooksul ning vähemalt kord aastas 94%. Neid, kes olid igal poolaastal perearsti visiidil käinud, oli 37%. Endokrinoloogi või sisehaiguste arsti visiite, kus põhidiagnoosiks oli E10-E14, olid teinud uurimisperioodi jooksul 33% uuritavatest, kord aastas oli visiite teinud 24% uuritavatest ning igal poolaastal pöördus visiitidele 1% uuritavatest.

Tabelist 6 on näha, et 42% uuritavatest on oma ravimid peamiselt välja ostnud Harju maakonnas, Ida-Virus 15,6% ning ülejäänud piirkonnad jäävad alla 10%.

5.2. Ravimite tarvitamine

Kõik uuritavad isikud olid vastavalt valimi definitsioonile uuringu jooksul välja ostnud toimeaine metformiin preparaate. Arsti poolt välja kirjutatud metformiini päevaannus oli keskmiselt 1280 mg (sd 348) ning mediaan 1000 mg. Patsientide poolt välja ostetud keskmine päevaannus jälgimisperioodi jooksul oli 776 mg (sd 844) ning mediaan 620 mg.

Jälgimisperioodi jooksul välja kirjutatud retseptide mediaan oli sõltuvalt ravimgrupist 11 kuni 12 ning välja ostetud retseptide mediaan 7 kuni 8. Välja kirjutatud retseptide arv ühtis tingimusega, et ühele retseptile kantud ravimi hulk vastab kahe- kuni kolmekuulise ravi kogusele. Tabelis 7 on välja toodud erinevate toimeainete ja ravimrühmade kasutamise kirjeldus ning tabel 8 iseloomustab välja kirjutatud ja ostetud retseptide arvu, millest on näha, et keskmiselt 3-4 retsepti jäetakse jälgimisperioodi jooksul välja ostmata.

Tabel 7. Uuritavate DM 2 patsientide diabeediravimite kasutus ravimirühmade kaupa (va metformiin) aastatel 2011-2013 EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Toimeaine	n	%
metformiin	3210	100
sulfonüüluurea derivaadid	910	28,3
insuliinid	269	8,4
dipeptüülpeptidaas 4 inhibiitorid	144	4,5
metformiin+dipeptüülpeptidaas 4 inhibiitor	102	3,2
glükagoonilaadse peptiid-1 agonistid	32	1
tiasolidiindioonid	9	0,3

Tabel 8. Välja kirjutatud ja -ostetud diabeediravimite retseptide arv patsiendi kohta aastatel 2011-2013 EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Retsepti staatus	metformiin	insuliinid	teised preparaadid
välja kirjutatud retseptid (mediaan, IQR)	12 (4, 17)	11 (4, 20)	11 (4, 18)
välja ostetud retseptid (mediaan, IQR)	8 (3, 13)	7 (3, 14)	8 (3, 14)

Diabeediravimite koguhulk varieerus jälgimisperioodi jooksul 1-st kuni 7-ni. Ligi 70% uuritavatest kasutasid jälgimisperioodi jooksul ühte toimeainet. Kõige enam oli jälgimisperioodi jooksul samaaegselt välja ostetud metformiini ja gliklasiidi (619 korral) ning metformiini ja glimepiriidi (541 korral) preparaate.

Kaasuvad ravimid

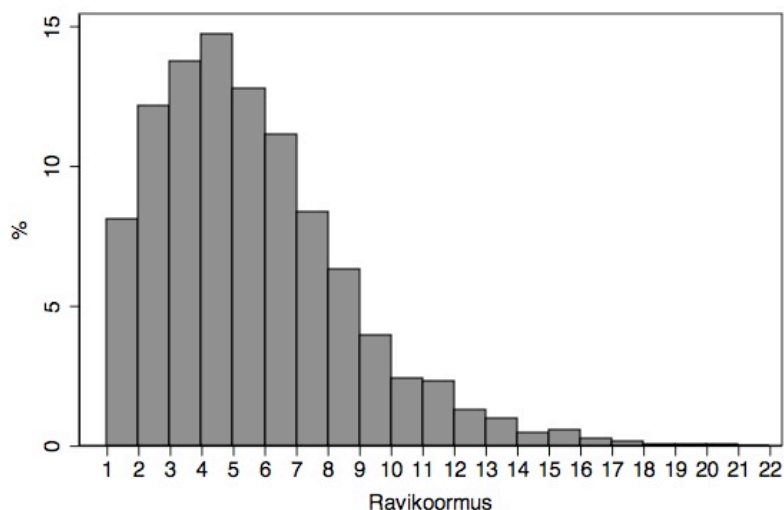
Tabelis 9 on toodud uuritavate poolt jälgimisperioodil pikaajaliselt (uurimisperioodi jooksul välja ostetud üle 5 retsepti) kasutatud kaasuvate ravimite ATC-koodide rühmad. Kolm neljandikku (74%) patsientidest ostsid välja C (kardiovaskulaarsüsteemi toimivad ravimid) rühma ravimeid, mis oli ootuspärane, kuna kõrge vererõhk ja hüperkolesteroleemia on sagedased diabeediga kaasuvad haigused.

Tabel 9. DM 2 patsientide krooniliste kaasuvate ravimite ravimrühmad toimeaine koodi (ATC) anatoomilise tasandi järgi ja nende esinemise sagedus aastatel 2011-2013 EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

ATC	n	%
A – seedekulgl ja ainevahetus	468	14,6
B – veri ja vere loome organid	280	8,7
C – kardiovaskulaarsüsteem	2372	73,9
D – dermatoloogias kasutatavad ained	103	3,2
G – urogenitaalsüsteem ja suguhormoonid	150	4,7
H – süsteemsed hormoonpreparaadid, v.a. suguhormoonid ja insuliinid	291	9,1
L – kasvaja vastased ja immunomoduleerivad ained	61	1,9
M – skeleti-lihassüsteem	542	16,9
N – närvisüsteem	679	21,2
R – hingamissüsteem	207	6,4
S – meelelundid	209	6,5

Üldine ravimikoormus

Uuritavate poolt kasutatavate toimeainete arv (diabeediravimid ja kaasuvad ravimid) jälgimisperioodi jooksul varieerus 1-st 22-ni. Kõige enam oli jälgimisperioodi jooksul kasutatud 4 kuni 7 toimeainet. Retseptide koguarv uuritaval perioodil varieerus 1-st 303-ni, retseptide arvu mediaan oli 58. Joonis 2 iseloomustab uuritavate poolt jälgimisperioodi jooksul välja ostetud toimeainete koguarvu.



Joonis 2. DM 2 patsientide poolt välja ostetud toimeainete koguarvu jaotus aastatel 2011-2013 EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

5.3. Ravisoostumus

Miimumkorduste mudeliga arvutatuna oli hea ravisoostumus 25,20% (95% UI 23,70-26,70) uuritavatel ning halb ravisoostumus 74,80% (95% UI 73,30-76,30) uuritavatel.

Ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodil arvutatuna oli hea ravisoostumus oli 31% (95% UI 29,18-32,38) uuritavatel ning halb ravisoostumus 69% (95% UI 67,62-70,82) uuritavatel.

Ravisoostumusega seotud tegurid

Tabelis 10 on toodud ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodil arvutatud ravisoostumuse ja uuritavate tunnuste vahelised seosed logistilise regressiooni abil hinnatuna.

Tabel 10. Ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodil arvutatud ravisoostumuse ja uuritavate tunnuste vahelised šansside suhtes ja 95% usaldusintervallid. Andmed EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Tunnused		OR	95% UI
Sugu	naised	1,00	0,86-1,17
	mehed	1	
Vanusgrupid	7-40	0,74	0,49-1,12
	41-50	0,72*	0,55-0,94
	51-60	0,84	0,68-1,03
	61-70	1	
	71-80	0,84	0,68-1,03
	81-97	1,02	0,75-1,40
Apteegi piirkond	Harju	1	
	Hiiu	0,53	0,18-1,56
	Ida-Viru	0,68**	0,53-0,86
	Järva	2,68**	1,64-4,38
	Jõgeva	1,43	0,85-2,41
	Lääne	1,68*	1,00-2,81
	Lääne-Viru	1,21	0,84-1,74
	Pärnu	1,49*	1,09-2,05
	Põlva	1,24	0,75-2,07
	Rapla	1,44	0,87-2,38
	Saare	0,66	0,40-1,07
	Tartu	1,35*	1,04-1,75
	Valga	1,08	0,67-1,76
	Viljandi	1,21	0,81-1,80
	Võru	1,07	0,64-1,80
	Teadmata	2,39	0,15-38,23
Perearsti visiidil käinud	1-6 korda	1,10	0,64-1,90
	7-12 korda	1,49	0,87-2,57
	13-18 korda	1,74*	1,00-3,03
	19-36 korda	2,23**	1,29-3,88
	37-65 korda	3,22**	1,55-6,68
	mitte kordagi	1	
Endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiidil käinud	1-3 korda	1,52**	1,27-1,82
	4-10 korda	1,51**	1,16-1,97
	11-29 korda	1,72*	1,03-2,87
	mitte kordagi	1	
Kaasuvad retseptid	puuduvad	1	
	A - seedekulga ja ainevahetus	1,17	0,95-1,44
	B - veri ja vereloomeorganid	1,11	0,86-1,45
	C - kardiovaskulaarsüsteem	1,30	0,99-1,71
	D – dermatoloogias kasutatavad ained	0,72	0,46-1,12
	G – urogenitaalsüsteem ja suguhormoonid	1,20	0,85-1,69
	H – süsteemsed hormoonpreparaadid, v.a. suguhormoonid ja insuliinid	1,04	0,81-1,35
	L – kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained	1,16	0,68-1,97
	M – skeleti-lihassüsteem	0,97	0,79-1,19
	N - närvisüsteem	1,02	0,85-1,23
	R - hingamissüsteem	1,10	0,82-1,48
	S - meeelundid	0,96	0,71-1,30
Üldine ravimkoormus	1-3 toimeainet	1	
	4-6 toimeainet	1,57**	1,31-1,88
	7-9 toimeainet	1,67**	1,34-2,07
	10-22 toimeainet	1,60**	1,20-2,12

Seoste olulisus on tähistatud järgmiselt: ** p<0.01, * p<0.05

Kohandamata analüüsis meeste ja naiste vahel statistiliselt olulist erinevust ravisoostumuses ei esinenud. 41 kuni 50 aastastel oli statistiliselt oluliselt madalam šanss heale ravisoostumusele võrreldes 61 kuni 70 aastastega, teistes vanusgruppides statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud. Ida-Viru elanikel oli statistiliselt oluliselt madalam šanss heale ravisoostumusele ja Järva, Lääne, Pärnu ja Tartu maakonna elanikel statistiliselt oluliselt suurem šanss heale ravisoostumusele kui Harju maakonna elanikel. Uuritavad, kes olid 13 ja enam korda käinud jälgimisperioodi jooksul perearsti visiidiil omasid statistiliselt oluliselt suuremat šanssi heale ravisoostumusele. Endokrinoloogi visiidiil käinutel oli suurem šanss heale ravisoostumusele võrreldes mittekäinutega. Uuritavatel üldise ravimkoormusega 4 toimeainet ja enam oli statistiliselt oluliselt suurem šanss heale ravisoostumusele.

Soole ja vanusele kohandamine omas šanssidele marginaalset mõju, mistõttu neid tulemusi ei ole uurimistöös avaldatud.

6. Arutelu

Magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada DM 2 suukaudset ravi alustavate patsientide ravisoostumus ning sellega seotud tegurid.

Miinumkorduste mudeliga arvutatult, kasutades metformiini retseptide andmeid, oli hea ravisoostumus 25,20% (95% UI 23,70-26,70) uuritavatel ning halb ravisoostumus 74,80% (95% UI 73,30-76,30) uuritavatel.

Ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodil arvutatuna oli hea ravisoostumus 31% (95% UI 29,18-32,38) ning halb ravisoostumus 69% (95% UI 67,62-70,82).

Ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodil hinnatuna oli hea ravisoostumus seotud perearstivisiitide arvu (13-18 korda: OR 1,74, 95% UI 1,00-3,03; 19-36 korda: OR 2,23, 95% UI 1,29-3,88; 37-65 korda: OR 3,22, 95% UI 1,55-6,68) ja endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiitide arvuga jälgimisperioodi jooksul (1-3 korda: OR 1,52, 95% UI 1,27-1,82; 4-10 korda: OR 1,51, 95% UI 1,16-1,97; 11-29 korda: OR 1,72, 95% UI 1,03-2,87), teatud elukoha piirkondadega (Järva: OR 2,68, 95% UI 1,64-4,38; Lääne: OR 1,68, 95% UI 1,00-2,81; Pärnu: OR 1,49, 95% UI 1,09-2,05; Tartu: OR 1,35, 95% UI 1,04-1,75) ning suurema ravimkoormusega (4-6 toimeainet: OR 1,57, 95% UI 1,31-1,88; 7-9 toimeainet: OR 1,67, 95% UI 1,34-2,07; 10-22 toimeainet: OR 1,60, 95% UI 1,20-2,12). Statistiliselt oluliste tegurite kohandamine soole ja vanusele mõjutasid šansse vähesel määral.

Varasemate uuringute andmed soo ja ravisoostumuse vahelise seose osas on vasturääkivad (41), mitmetes uuringutes on leitud, et naistel on madalam ravisoostumus kui meestel, kuid on ka vastupidiseid tulemusi (8, 43, 44). Selle töö raames läbiviidud analüüs ei näidanud ravisoostumuse statistiliselt olulist erinevust naiste ja meeste vahel.

Analüüsist selgus, et enamasti elukoha piirkonna ja ravisoostumuse vahel statistiliselt olulist seost ei esine. Erandina ilmnes, et Ida-Virumaa elanikel oli võrreldes Harju elanikega statistiliselt oluliselt madalam ravisoostumus. Ida-Virumaad iseloomustab suur venekeelse elanikkonna osakaal ning töötuse tase. Eeltoodud põhjusel võivad selle piirkonna elanike ravisoostumust mõjutada rahalised tegurid.

Endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiidil käinutel oli statistiliselt oluliselt suurem šanss heale ravisoostumusele võrreldes visiidil mittekäinutega. Eestis peaksid kroonilisi haigeid jälgima perearstid ja selle rolli tugevdamiseks on loodud perearstide kvaliteedisüsteem. Perearstil enam kui 13 korda jälgimisperioodi jooksul käinutel oli statistiliselt oluliselt suurem šanss heale ravisoostumusele. Uuringutes on leitud, et DM 2 ravisoostumus on oluliselt parem neil patsientidel, keda jälgisid perearstide asemel endokrinoloogid (8).

Enamasti seostatakse suurenenud ravimikoormust madalama ravisoostumusega (41), kuid meie analüüsis selgus, et suurem šanss heale ravisoostumusele oli neil uuritavatel, kes olid uurimisperioodi jooksul tarvitanud 4 ja enamat toimeainet.

Ravijuhendites on seatud eesmärgiks hoida glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) tase alla 7%. Uuringud on näidanud, et HbA1c taseme langus on seotud diabeediga kaasnevate komplikatsioonide vähenemisega ning on seetõttu seotud kliiniliselt oluliste tulemusnäitajatega. (31) Käesolevas töös HbA1c väärtuseid ei uuritud, kuid varasemad uuringud kinnitavad, et ravisoostumus ja HbA1c tase on pöördvõrdelises seoses – ravisoostumuse 10% tõus on seotud HbA1c 0,0014-0,1% langusega.

Varasemates uuringutes on leitud, et äsja diagnoositud diabeediga patsientidel oli hea ravisoostumus ($\geq 80\%$) ühe aastase jälgimisperioodi jooksul 65% uuritavatel (46). Käesoleva töö tulemused näitavad sellega võrreldes üsna madalat ravisoostumuse taset farmakoloogilist ravi alustanud patsientide seas. Võib eeldada, et nendel patsientidel esineb probleeme ka HbA1c taseme kontrolli all hoidmisega ja pikemas perspektiivis võivad nad olla diabeediga seotud tüsistuste avaldumise suuremas riskirühmas. Iga 1%-ne HbA1c taseme langus on uuringutes näidanud seost müokardiinfarkti 14% ning mikrovaskulaarsete tüsistuste 37% vähenemisega. Ravisoostumus alla 80% taseme on näidatud üle kahe korra suuremat riski

diabeedi või kardiovaskulaarhaigustega seotud hospitaliseerimisteks. Uuringutes leiti, et 25%-ne ravisoostumuse taseme kasv oli seotud HbA1c, vererõhu ja LDL-kolesterooli taseme langusega ning hospitaliseerimise vähenemisega. Lisaks diabeediga seotud tüsistuste esinemisele ning hospitaliseerimisele, on HbA1c taseme langus ja kõrgem ravisoostumus seotud suremuse vähenemisega. Nii on leitud, et alla 80% ravisoostumus on seotud 1,77 kordse suremuse riskiga ning iga 1%-ne HbA1c taseme langus 21% suremuse riski vähenemisega.

Magistritöö tugevused ja puudused

Retseptiandmete kasutamine üldiselt ei ole kirjanduse andmeil väga täpne meetod ravisoostumuse hindamiseks kuna see eeldab, et lisaks ravimi väljaostmisele patsient ka manustab seda vastavalt arsti ettekirjutusele. Retseptiandmed võimaldavad lihtsal, kiirel ja odaval moel koguda andmeid suure uuritavate populatsiooni kohta ning kirjeldada üsna täpselt päriselu ravimikasutust. (55, 56) Ravimite ostmise andmed võimaldavad hinnata maksimaalset võimalikku ravisoostumust – ravisoostumus võib olla veelgi halvem, kui nende andmete alusel hinnatud, sest patsiendid ei kasuta eeldatavasti kõiki välja ostetud ravimeid ära, ent ravisoostumus ei saa olla oluliselt parem, sest patsiendil lihtsalt puuduvad ravimid, mida võtta. Samuti ei saa välistada, et naised ja mehed või teised patsiendirühmad käituvad ostetud ravimite võtmisel erineva kohusetundlikkusega. Selle selgitamiseks on vaja teisi ravisoostumuse hindamise meetodeid kasutavaid edasisi uuringuid.

Magistritöö piiravaks teguriks võib pidada ravisoostumuse hindamise võimalikke metoodilisi puudujääke. Analüüsis ei jälgitud uuritavate ravikatkestusi, patsientide poolt välja ostetud raviannus leiti jälgimisperioodi jooksul välja ostetud ravimikoguse jagamisel jälgimisperioodi pikkusega, mille tulemusena võidi alahinnata osade uuritavate tegelikku ravisoostumust. Teiseks piiravaks asjaoluks oli ravisoostumuse arvutamine vaid metformiini andmete alusel. Teisel uurimisaastal polnud metformiini tarvitanud 31% uuritavatest ning kolmandal aastal 35% uuritavatest, mistõttu ei ole teada nende uuritavate ravisoostumus. Kolmandaks piiravaks teguriks on asjaolu, et retseptiandmete kasutamine ei võimalda hinnata seda, kas patsiendid peale ravimi väljaostmist seda ka manustanud on.

Kasutatud andmed ei võimaldanud täpselt defineerida diabeedi diagnoosimise aega ega kirjelda eelnevat ravi. Valimis võib olla patsiente, kellel diabeet on teada juba pikema aja vältel ning seni on veresuhkru väärtuste langetamiseks kasutatud mittefarmakoloogilist ravi,

mis on uuringu ajaks osutunud ebapiisavaks. Samuti võib valimis olla patsiente, kellel haigus on äsja diagnoositud ning kõrgete veresuhkruväärtuste või mittefarmakoloogilise raviga soostumise ebatõenäolisuse tõttu on kohe alustatud farmakoteraapiat. Patsientide eelnev ravikogemus võib mõjutada ravisoostumust, seda efekti meie uuringus hinnata ei olnud võimalik. Esmaste, alles ravi alustavate patsientide ravisoostumus ja seda mõjutavad tegurid võivad erineda nn ravikogenud patsientide käitumisest, seetõttu ei saa töö tulemusi üldistada neile patsientidele.

Magistritöö eeliseks saab pidada asjaolu, et uurimistöö valim pärineb EHK ravikindlustuse andmekogust, mis hõlmab 95% Eesti rahvastikust. Sellise üleriikliku andmebaasi olemasolu ei ole teistes riikides tavaline ning kõiksete andmete olemasolu uuritavate patsientide retseptiravimite ostmise kohta on uuringu tugevaks küljeks.

Magistritöö panuseks on ravisoostumuse kui olulise rahvatervishoiu alase uurimisvaldkonna tähtsustamine ja selle arendamisele kaasa aitamine. Eestis on ravisoostumust uuritud piiratud sihtgruppidel, nagu näiteks reumatoidartriidi haigetel, antiretroviirusravi saavatel haigetel, postmenopausi järgset hormoonasendusravi saavatel naistel, osteoporoosi haigetel. WHO hinnangul on võimalik ravisoostumuse parandamisega saavutada isegi suuremat tervisekasu kui tekib uute ravimite arendamisest ja kasutuselevõtust (23).

Edasistes uuringutes tuleks keskenduda Eesti diabeedi haigete populatsiooni ravisoostumust mõjutavate tegurite väljaselgitamisele, et oleks võimalik välja töötada strateegia nendega toimetulekuks. Samuti on vaja välja töötada ravisoostumuse analüüsi metoodika, mis vastaks EHK andmebaasi andmete iseärasustele või mille alusel EHK andmebaasi vajadusel arendada, mis parandaks järgnevate uuringute kvaliteeti ja tulemuste täpsust. Hädavajalik oleks e-tervise lahendusi kasutades dokumenteerida diabeediravi efektiivsust tavapraktika peamise indikaatori – glükohemoglobiini – alusel, mis võimaldaks ravisoostumuse ja ravi tulemuslikkuse seoste paremat analüüsimist.

Ravisoostumuse mõjutamine

Uurimistöö tulemused näitasid, et ravisoostumus farmakoloogilist ravi alustanud DM 2 patsientidel oli üsna madal, ligi kolmandik uuritavatest ostsid arsti poolt välja kirjutatud ravimi annusest vähemalt 80% välja. Varasematest uurimistöödest on teada, et kõrgem ravisoostumus vähendab diabeedi tüsistuste esinemise sagedust ning suremust. Seetõttu on oluline pöörata suuremat tähelepanu ravisoostumust parandavatele meetoditele.

Eestis on küll läbi viidud uuring, kus tuvastati tegureid, mis ravisoostumust takistavad, kuid pole teada, et oleks läbi viidud uuringut, selgitamaks välja, milliste meetoditega oleks võimalik ravisoostumust parandada. Kirjanduse andmeil on ravisoostumust parandavate interventsioonidega saavutatud glükeemilist kontrolli iseloomustava glükohemoglobiini osakaalu muutus 0,4 kuni 0,95%, mis on ligikaudselt võrdne uue suukaudse ravimi raviskeemi lisamise toimega ning on seeläbi kliiniliselt olulise suurusega muutus.

Peamiseks ravisoostumust parandavaks meetodiks on patsientide teadlikkuse suurendamine haigusest, ravist ja kõrvaltoimetest. Selleks soovitatakse kokku panna erinevaid kirjalikke infomaterjale, mida oleks võimalik nii arstidel kui ka apteekritel patsientidele jagada. Töö tulemustest selgus, et teatud vanusgrupil (41-50) ja Ida-Viru piirkonna elanikel on statistiliselt oluliselt halvem šanss ravisoostumusele. Neile kahele sihtgruppidele, kui ka kõigile teistele, sobiks teadlikkust tõstvate meetmete kasutamine ravisoostumuse parandamiseks. Arsti visiidi aeg ei pruugi olla piisav selleks, et korrada kõiki teemasid käsitleda ja patsient ei pruugi olla valmis niivõrd mahuka informatsiooni vastuvõtmiseks. Seetõttu on kasulik infomaterjal kaasa anda ning patsient saab sellega tutvuda endale sobival ajal. Seejuures on oluline, et arst kutsuks patsiendi kordusvisiidile, mille jooksul saaks arutada võimalikke arusaamatusi või esilekerkinud küsimusi. Samuti on oluline suurendada apteekrite rolli patsientide teadlikkuse tõstmises, kuna apteekrite aeg ei ole nii piiratud kui arstidel. Paljudel Eesti apteekidel on olemas nõustamiseks sobilikud ruumid, kus patsiendi küsimustele haigusseisundi kui ka ravi osas vastata saab.

Kõikidel tervishoiutöötajatel on tähtis roll vähese ravisoostumuse tuvastamisel, patsientide seisukohtade väljaselgitamisel, ravisoostumust parandavate strateegiate läbiviimisel ning ravisoostumuse monitoorimisel. Tervishoiutöötajate vahelise koostööga on võimalik osutada mitmekülgset ravisoostumust toetavat teenust. (56) Selleks on vaja tervishoiukorralduslikest aspektidest läbi mõelda ravisoostumuse käsitlemine arstide ja apteekrite vahel. Proviisorõppe raames arutatakse põgusalt ravisoostumuse teemat, kuid perearstiõppes see puudub. Perearstide ja apteekrite kompetentsi tõstmiseks saaks luua koolitusprogrammi, kus erialaspetsialistid räägivad nii üldlevinud haigusseisundeid

puudutavatest põhitõdedest, kui ka ravieesmärkidest ning kõik see seostatakse ravisoostumust puudutavate küsimustega.

Oluliseks ravisoostumust mõjutavaks teguriks on ravimite manustamise unustamine. Sellega toimetulekuks on erinevaid meetodeid, nagu näiteks ravimivõtmiste meelepidamist hõlbustavad karbid, kalendrid ja meeldetuletussüsteemid. Eestis on apteekides kättesaadavad tabletikarbid (millele on peale märgitud nädalapäevad), nädalase või kuuajalise ravimikoguse ümberpakendamiseks. Need on kättesaadavad erinevas suuruses, võimaldades mahutada ühe päeva lahtrisse suuremas või väiksemas koguses ravimeid. Samuti on loodud teenus, millega pakendatakse erinevad ravimpreparaadid päevasteks annusteks koos kuupäevade ja kasutusjuhendiga. TÜ Farmaatsia Instituudis on valmimas uurimistöö, mis analüüsib ravimite ümberpakendamise mõju ravisoostumusele.

DM 2 ja sellega kaasuvate haiguste korral manustatavate ravimite koguhulk võib osutuda üsna suureks, mida näitasid ka käesoleva uurimistöö tulemused. Kombinatsioonravimite kasutamine ja seeläbi ravirežiimi lihtsustamine võimaldab ravisoostumust parandada. Eestis on DM 2 ravis kättesaadavad vaid üksikud kombinatsioonpreparaadid (metformiin kombinatsioonis dipeptüülpeptidaas 4 inhibiitoritega), millega oleks võimalik manustatavate tablettide arvu vähendada.

Ravimite hinnad ja omaosalus Eestis mõjutavad kindlasti suurel määral ravisoostumust, mitte ainult diabeedi ravimite, vaid kõigi teiste puhul samuti. Suukaudseid diabeediravimeid kompenseeritakse Eestis 75% soodusmääraga ning vanaduspensionäridele ja alla 17 aastastele lastele 90% soodusmääraga. Probleemiks on asjaolu, et paljudel suukaudsetel diabeediravimitel puuduvad senini geneerilised asendusravimid, millega oleks võimalik omaosalust ravimite ostmisel vähendada.

7. Järeldused ja ettepanekud

Käesolev magistritöö annab EHK ravikindlustuse andmekogu andmetele tuginedes ülevaate nii ravi alustavate 2. tüüpi diabeedi haigete poolt kasutatavatest ravimitest kui ka perearsti ja eriarsti visiitidest ajavahemikul 2011-2013 ning toimeaine metformiin retseptiandmete põhjal arvutatud ravisoostumusest.

Miimumkorduste mudelit kasutades oli hea ravisoostumus 25% uuritavatest ning ravimiga kaetud päevade osakaalu meetodit kasutades oli hea ravisoostumus 31%, mis on madalam, kui varasemates samalaadsetes uuringutes.

Peaaegu kõik uuritavad olid perearsti visiidil käinud vähemalt kord aastas ning kolmandik uuritavatest olid jälgimisperioodi jooksul käinud endokrinoloogi või sisehaiguste arstide visiidil.

Kõik uuritavad olid välja ostnud toimeaine metformiin preparaate. Jälgimisperioodi jooksul välja kirjutatud retseptide mediaan oli sõltuvalt ravimgrupist 11-12 ning välja ostetud retseptide mediaan 7-8. Diabeediravimite koguhulk varieerus 1-st 7-ni. Suurem enamus uuritavaid kasutas raviks ühte diabeediravimit. Kaks kolmandikku uuritavatest kasutasid kaasuva ravimina C (kardiovaskulaarsüsteemi toimivad ravimid) rühma ravimeid. Kokkuvõtlikult kasutasid uuritavad jälgimisperioodi jooksul 4 kuni 7 erinevat toimeainet.

Hea ravisoostumus oli seotud jälgimisperioodi jooksul 13 ja enam korda perearsti visiidil käimisega, endokrinoloogi/sisehaiguste arsti visiitide, teatud elukoha piirkondadega ning suurema ravimkoormusega.

Ettepanekud:

Uurimistöö tulemused kinnitavad ravisoostumuse kui probleemi olemasolu, aga ei võimalda hinnata millistes aspektides need esinevad, seetõttu lähtuvad esitatud ettepanekud pigem tervishoiukorralduslikest eesmärkidest:

1. täiendada haigekassa perearstide ja eriarstide tagasiside struktuuri, lisades välja kirjutatud ja ostmata retseptide andmetel arvutatud ravisoostumus. Samuti tuleks perearstidele antavat tagasisidet kohandada selliselt, et sarnaste krooniliste patsientide koosseisuga praksised oleks grupeeritud ning nende tulemused oleksid võrreldavad.
2. Täiendada arstide õppekavasid ravisoostumuse teema praktilise käsitlusega, nt kliinilise farmakoloogia või peremeditsiini aine raames.
3. Eestindada ja kohandada küsimustikud ravisoostumuse väljaselgitamiseks.
4. Eestindada stuktureeritud lühiintervjuu meetodid arstidele ravisoostumuse parandamiseks.
5. Koostada patsiendi infomaterjalid diabeedi, ravi ja selle kõrvaltoimete kohta.

8. Kasutatud kirjandus

1. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, eds. *Pharmacoepidemiology*, 5th Edition. New York: Wiley-Blackwell; 2012.
2. Adams Francis, ed. *The Sydenham Society. Genuine work of Hippocrates*. London; 1849.
3. Vermeire EIJJ, Wens J, Van Royen P, et al. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2).
4. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox - medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362:1553–5.
5. Cohen J, Christensen K, Feldman L. Disease management and medication compliance. *Popul Health Manag* 2012;15:20–8.
6. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, et al. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:275–301.
7. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2).
8. Bezie Y, Molina M, Hernandez N, et al. Therapeutic compliance: a prospective analysis of various factors involved in the adherence rate in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2006;32:611–6.
9. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011. Geneva: WHO; 2013.
(<http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>)
10. Esmashaigusjuhud soo ja vanusrühma järgi. Tervise Arengu Instituut; 2012.
(<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Database/Haigestumus/01Esmashaigestumus/01Esmashaigestumus.asp>)
11. Soodusravimite statistika. Eesti Haigekassa; 2012.
(<http://www.haigekassa.ee/kindlustatule/soodusravimid/statistika>)
12. Eesti Haigekassa majandusaasta aruanne. Eesti Haigekassa; 2013.
(<http://www.haigekassa.ee/haigekassa/finants>)
13. Vrijens B, De Geest S, Hughes D, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705.
14. Sackett D, Haynes R. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1977.
15. *From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking*. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Merck Sharp & Dohme; 1997.
16. Cramer J, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44–7.
17. Viigimaa M, Irs A, Soosaar A. Ravisoostumuse parandamine on arteriaalse hüpertensiooni suurim terapeutiline reserv. *Eesti Arst* 2010;89:513–20.
18. Vorobjov S, Rahu M. Ravijärgimus: hindamine ja mõjurid. *Eesti Arst* 2006;85:155–60.

19. Ravisoostumus. Rmt: Meditsiinisõnastik. Tallinn: Medicina; 1996. lk 382.
20. Eesti Märksõnastik. (<https://ems.elnet.ee>)
21. Rahvatervishoiu eesti-inglise seletav sõnastik. Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut. (<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php>)
22. Forissier T. Patient adherence: the next frontier in patient care. New York: Capgemini Consulting; 2011. ([http://www.capgemini.com/resource-file-access/resource/pdf/Patient Adherence The Next Frontier in Patient Care.pdf](http://www.capgemini.com/resource-file-access/resource/pdf/Patient_Adherence_The_Next_Frontier_in_Patient_Care.pdf))
23. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. (http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1)
24. Rätsep A, Oja I, Kalda R, et al. Family doctors' assessment of patient- and health care system-related factors contributing to non-adherence to diabetes mellitus guidelines. Prim Care Diabetes 2007;1:93–7.
25. Neiheisel MB, Wheeler KJ, Roberts ME. Medication adherence part one: understanding and assessing the problem. J Am Assoc Nurse Pract 2014;26:49–55.
26. Caetano PA, Lam JMC, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. Clin Ther 2006;28:1411–24.
27. Roberts ME, Wheeler KJ, Neiheisel MB. Medication adherence part three: strategies for improving adherence. J Am Assoc Nurse Pract 2014;26:281–7.
28. Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. Eur Heart J 2011;32:264–8.
29. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther 2001;26:331–42.
30. Amiel SA, Davies MJ. Diabetes mellitus. In: Wass JAH, Stewart PM, eds. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2011. p. 1701–2014
31. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation; 2012. (<http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>)
32. Sicree BR, Shaw J, Zimmet P. The Global Burden. Diabetes and impaired glucose tolerance. IDF Diabetes Atlas 4th Ed. (www.idf.org/sites/default/files/The_Global_Burden.pdf)
33. Rajasalu T, Kull M, Lepiksoo M, et al. Suhkurtõve levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus. Eesti Arst 2008;87:337–41.
34. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. Diabet Med 2011;28:504–5.
35. Eesti Haigekassa ravimite loetelu. Sotsiaalministeerium; 2014. (http://www.sm.ee/fileadmin/meedia/Dokumendid/Tervisevaldkond/Tervishoid/EHK_loetelu_RT_01_04.2014.pdf)
36. Kliiniline audit “2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi”. Eesti Perearstide Selts, Eesti Endokrinoloogia Selts; 2011.

(http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Kokkuvõte_diabeedi_diagnostika_ja_ravi_auditist_13042011.pdf)

37. Perearsti kvaliteedisüsteem. Eesti Haigekassa.

(<http://www.haigekassa.ee/raviasutusele/perearst/kvaliteedisusteem>)

38. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1218–24.

39. Hearnshaw H, Lindenmeyer A. What do we mean by adherence to treatment and advice for living with diabetes? A review of the literature on definitions and measurements. *Diabet Med* 2006;23:720–8.

40. Delamater AM. Improving patient adherence. *Clin Diabetes* 2006;24:71–7.

41. Wheeler K, Roberts M, Neiheisel M. Medication adherence part two: predictors of nonadherence and adherence. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014;26:225–32.

42. Raum E, Krämer H, Rüter G, et al. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:377–84.

43. Walker E, Molitch M, Kramer M, et al. Adherence to preventive medications: predictors and outcomes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2006;29:1997–2002.

44. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:1147–52.

45. Malik S, Billimek J, Greenfield S, et al. Patient complexity and risk factor control among multimorbid patients with type 2 diabetes: results from the R2D2C2 study. *Med Care* 2013;51:180–5.

46. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care*. 2008;14:71–5.

47. Karve S, Cleves MA, Helm M, et al. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2303–10.

48. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther* 2011;33:74–109.

49. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Missed appointments and poor glycemic control: an opportunity to identify high-risk diabetic patients. *Med Care*. 2004;42:110–5.

50. Ho P, Rumsfeld J, Masoudi F, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836–41.

51. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–12.

52. Isikuandmete kaitse seadus. 15.02.2007. RT I 2010, 11.

53. ATC. Structure and principles. WHO. (http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles)

54. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006;15:565–74.

55. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm* 2014;36:55–69.
56. Aslani P, Schneider M. Adherence: the journey of medication taking, are we there yet? *Int J Clin Pharm* 2014;36:1–3.

Summary

Estonian Patient Medication Adherence in Patients with Type 2 Diabetes Starting Treatment Between 2011-2013, Based on Prescription Data from Estonian Health Insurance Fund

The aim of this research was to analyse the adherence of Estonian type 2 diabetes patients based on Estonian Health Insurance Funds prescription data between 2011-2013. The goal of the author of this thesis was to determine the adherence of type 2 diabetes patients, factors that influence it based on earlier publications, and to assess the options of improving adherence by changing these factors.

Data used in the thesis were taken from treatment invoices and prescriptions in the EHIF medical insurance database. Research involved 3210 newly diagnosed type 2 diabetes patients, of whom 1198 were men and 2012 were women. Adherence was assessed based on two methods. Firstly, by determining the number of purchased metformin prescriptions, and secondly using the method of percentage of days covered by prescribed metmorfin prescriptions. Adherence was expressed as dichotomous factors, where 80% was defined as adherent, and 80% as non-adherent. Correlation between adherence and demographic data (sex, age, regional differences) accessible in EHIF database and other factors were assessed with logistical regression analysis.

On average the research subjects were followed for 963 days (sd 182,7; 3 to 1212). According to the minimum refill model 25% (95% CI 23,70-26,70) of research subjects were adherent, and according to the proportion of days covered model it was 31% (95% CI 29,18-32,38). Adherence was associated with visits to the general practitioners (13-18 times: OR 1,74, 95% CI 1,00-3,03; 19-36 times: OR 2,23, 95% CI 1,29-3,88; 37-65 times: OR 3,22, 95% CI 1,55-6,68) endocrinologists/internal medicine physicians (1-3 times: OR 1,52, 95% CI 1,27-1,82; 4-10 times: OR 1,51, 95% CI 1,16-1,97; 11-29 times: OR 1,72, 95% CI 1,03-2,87) during follow-up period, certain regional locations (Järva: OR 2,68, 95% CI 1,64-4,38; Lääne: OR 1,68, 95% CI 1,00-2,81; Pärnu: OR 1,49, 95% CI 1,09-2,05; Tartu: OR 1,35, 95% CI 1,04-1,75), and greater overall drug burden (4-6 drugs: OR 1,57, 95% CI 1,31-1,88; 7-9 drugs: OR 1,67, 95% CI 1,34-2,07; 10-22 drugs: OR 1,60, 95% CI 1,20-2,12).

Tänuavaldus

Minu siirad tänusõnad:

- Heti Pisarevile abi ja nõuannete eest andmeanalüüsi tegemisel kui ka magistritöö kirjutamisel;
- Alar Irsile väärtuslike kommentaaride ja nõuannete eest magistritöö kirjutamisel;
- kallitele kursusekaaslastele meeleoluka kahe aasta ja kõigi koogitükkide eest selle aja jooksul;
- töökaaslastele mõistva suhtumise eest;
- oma perekonnale ja sõpradele igakülgse toe eest õpingute jooksul.

Elulugu

1. Ees- ja perekonnanimi: Anneli Truhanov

2. Sünniaeg: 16.02.1983

3. Kodakondsus: Eesti

4. Haridus:

2012- Tartu Ülikool, Arstiteaduskond, Tervishoiu Instituut, rahvatervishoiu magistriõpe, eriala – epidemioloogia

2001-2006 Tartu Ülikool, Arstiteaduskond, Farmaatsia Instituut, farmaatsia magistriõpe, eriala - proviisor

1989-2001 Loksa 1. Keskkool

5. Töökogemus:

2007 - Eesti Haigekassa, ravimispetsialist

2006 Tartu Ülikooli Kesklinna apteek, proviisori praktikant

1996-2006 Suvetööd erinevates ettevõtetes Eestis ning Inglismaal

6. Keelteoskus:

Eesti Emakeel

Vene Kõnes ja kirjas alla keskmise

Inglise Kõnes ja kirjas hea

7. Erialane enesetäiendus:

2013 Utrecht University “Pharmacoeconomics”

2012 McMaster University, Tartu Ülikool “Evidence Based Medicine: From Evidence to Recommendations”

2010 Ravimiamet, University of Birmingham, University of Sydney “Baltic Workshop 2010 – Economic Evaluation in Health Care: Methods for Evidence Synthesis and Modelling”

2008 Vienna School of Clinical Research “Pharmacoeconomics: The Economic Evaluation Of Health Care” ja “Health Outcome Research - Evidence Based Policy and its Application to Drug Utilization”

2007 Tartu Ülikool Tervishoiu Instituut “Tõenduspõhine meditsiin”

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Anneli Truhanov (sünd. 16.02.1983),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

Ravi alustavate teist tüüpi diabeedi haigete ravisoostumus Eestis aastatel 2011 - 2013
Eesti Haigekassa retseptiandmete põhjal,

mille juhendajateks olid Heti Pisarev, MSc, TÜ biostatistika lektor ja dr. Alar Irs, TÜ kliinilise farmakoloogia lektor.

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 27.05.2014